

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

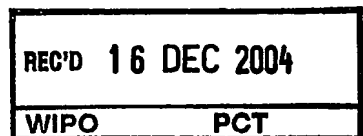
29.10.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2004年 2月 6日
Date of Application:

出願番号 特願2004-030491
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP2004-030491]



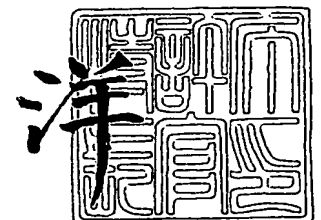
出願人 武田薬品工業株式会社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年12月 3日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川



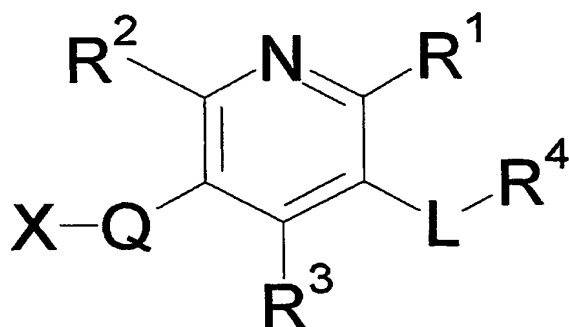
【書類名】 特許願
【整理番号】 B04033
【提出日】 平成16年 2月 6日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61K213/16
【発明者】
 【住所又は居所】 奈良県奈良市あやめ池南1丁目7-10-509
 【氏名】 大井 悟
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府豊中市本町5丁目6-7-206
 【氏名】 前▲ざき▼ 博信
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府箕面市箕面4丁目16-61
 【氏名】 鈴木 伸宏
【特許出願人】
 【識別番号】 000002934
 【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100114041
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 高橋 秀一
【選任した代理人】
 【識別番号】 100106323
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 関口 陽
【先の出願に基づく優先権主張】
 【出願番号】 特願2003-373776
 【出願日】 平成15年10月31日
 【整理番号】 B03218
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 005142
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1
 【包括委任状番号】 9909276
 【包括委任状番号】 0203423

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

式

【化 1】



〔式中、 R^1 および R^2 は同一または異なって、置換されていてもよい炭化水素基を、 R^3 は置換されていてもよい芳香族基を、 R^4 は置換されていてもよいアミノ基を、 L は2価の鎖状炭化水素基を、 Q は結合手または2価の鎖状炭化水素基を、 X はシアノ基、ニトロ基、アシル基、置換されたヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基または置換されていてもよい環状基を示す。ただし、 X がエトキシカルボニル基であるとき、 Q は2価の鎖状炭化水素基を示す〕で表される化合物またはその塩。

【請求項 2】

X で示されるアシル基がカルボキシル基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

請求項 1 記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

【請求項 4】

請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬。

【請求項 5】

糖尿病の予防・治療剤である請求項 4 記載の医薬。

【請求項 6】

糖尿病性合併症の予防・治療剤である請求項 4 記載の医薬。

【請求項 7】

耐糖能不全の予防・治療剤である請求項 4 記載の医薬。

【請求項 8】

肥満症の予防・治療剤である請求項 4 記載の医薬。

【請求項 9】

請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなるペプチダーゼ阻害剤。

【請求項 10】

ペプチダーゼがジペプチジルペプチダーゼ I V である請求項 9 記載の阻害剤。

【請求項 11】

糖尿病の予防・治療剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

【請求項 12】

糖尿病性合併症の予防・治療剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

【請求項 13】

耐糖能不全の予防・治療剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩また

はそのプロドラッグの使用。

【請求項 14】

肥満症の予防・治療剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

【請求項 15】

ペプチダーゼ阻害剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

【請求項 16】

請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病の予防または治療方法。

【請求項 17】

請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病性合併症の予防または治療方法。

【請求項 18】

請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における耐糖能不全の予防または治療方法。

【請求項 19】

請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満症の予防または治療方法。

【請求項 20】

請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるペプチダーゼの阻害方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】ピリジン化合物

【技術分野】

【0001】

本発明は、ペプチダーゼ阻害作用を有し、糖尿病の予防・治療剤などとして有用なピリジン化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

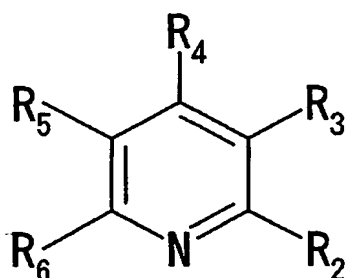
ペプチダーゼは、様々な疾患に関連していることが知られている。ペプチダーゼの1種であるジペプチジルペプチダーゼ-IV(以下、DPP-IVと略記することがある)は、N末端から2番目にプロリン(あるいはアラニン)を含むペプチドに特異的に結合し、そのプロリン(あるいはアラニン)のC末端側を切断してジペプチドを産生するセリンプロテアーゼである。また、DPP-IVはCD26と同一分子であることも示されており、免疫系にも関係があることが報告されている。哺乳類におけるDPP-IVの役割は完全には明らかになっていないが、神経ペプチドの代謝、T細胞の活性化、ガン細胞の内皮細胞への接着やHIVの細胞内への侵入等において重要な役割を演じていると考えられている。特に糖代謝の面では、DPP-IVはインクレチンであるGLP-1(glucagon-like peptide-1)あるいはGIP(Gastric inhibitory peptide/Glucose-dependent insulinotropic peptide)の不活性化に一役買っている。GLP-1に関して更に言えば、血漿中の半減期が1~2分と短い上、DPP-IVによる分解産物であるGLP-1(9-36)amideがGLP-1受容体に対してアンタゴニストとして働くなど、DPP-IVに分解されることによりその生理活性が著しく損なわれる事が知られている。そしてDPP-IV活性を阻害することによりGLP-1の分解を抑制すれば、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進するなどGLP-1の有する生理活性が増強される事も知られている。これらの事実からDPP-IV阻害作用を有する化合物は、I型及びII型糖尿病などにおいて認められる耐糖能異常、食後高血糖、空腹時高血糖やそれに伴う肥満・糖尿病性合併症などに効果を示すことが期待される。

【0003】

一方、ピリジン化合物としては、以下の化合物が報告されている。

(1) コレステロール・エステル・トランスファー・プロテイン(以下、CETPと略記する)阻害作用を有する、式

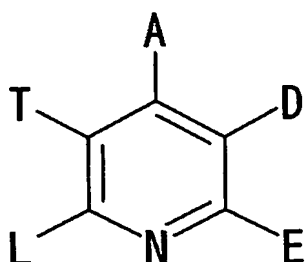
【化1】



[式中、R₂およびR₆は独立して水素、ヒドロキシ、アルキル等を；R₃はヒドロキシ、アミド等を；R₄は水素、ヒドロキシ、ハロゲン等を；R₅は水素、ヒドロキシ、ハロゲン等を示す]で表される化合物(特許文献1参照)。

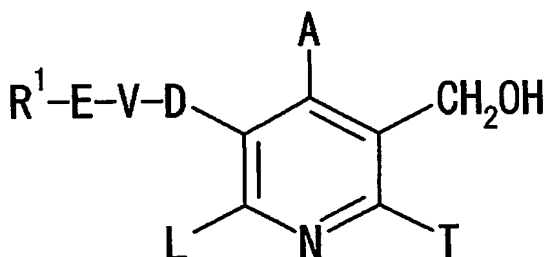
(2) CETP阻害剤またはグルカゴンアンタゴニスト作用を有する、式

【化2】



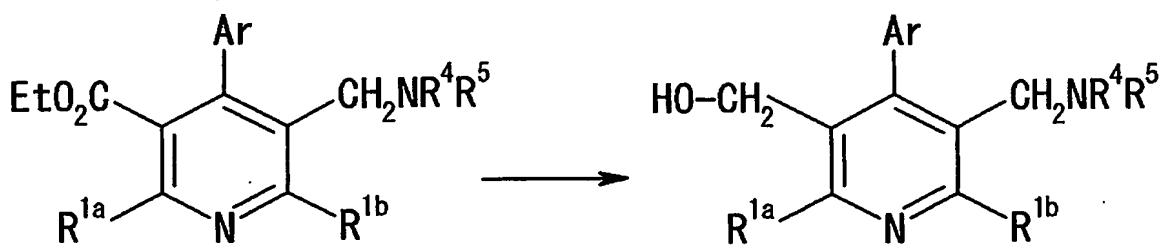
[式中、Aはハロゲン等で置換されていてよい C_6-10 アリールを；Dはヒドロキシで置換されてよい炭素数8以下の直鎖または分枝状アルキルを；EおよびLは、同一または異なって、 C_3-8 シクロアルキルで置換されていてよい炭素数8以下の直鎖または分枝状アルキル等を；Tは R^7-X または $R^8-(R^9)(R^{10})C-$ (R^7 および R^8 は、同一または異なって、 C_3-8 シクロアルキル、 C_6-10 アリール等を； R^9 は水素等を； R^{10} は水素、ハロゲン、アジド等を示す) で表される化合物；式

【化3】



[式中、Aはハロゲン等で置換されていてよい C_6-10 アリールを；DおよびEは、同一または異なって、ヒドロキシで置換されてよい炭素数8以下の直鎖または分枝状アルキルを；VはO, Sまたは NR^5 (R^5 は水素、炭素数6以下の直鎖または分枝状アルキルまたはフェニルを示す)を； R^1 は C_3-6 シクロアルキル、 C_6-10 アリール等を；LおよびTは、同一または異なって、トリフルオロメチル等を示す] で表される化合物；または式

【化4】

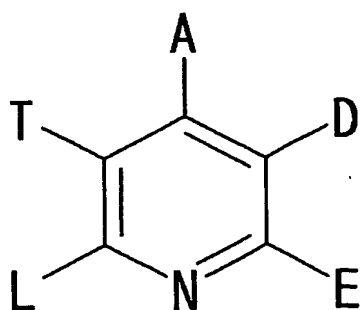


[式中、 Ar は置換されていてもよい芳香族またはヘテロ芳香族環を； R^4 および R^5 は独立して水素、 C_1-6 アルキル等を； R^{1a} および R^{1b} は独立してトリフルオロメチル、 C_1-6 アルキル等を示す] で表される化合物 (特許文献2および3参照)。

【0004】

(3) CETP阻害作用を有する、式

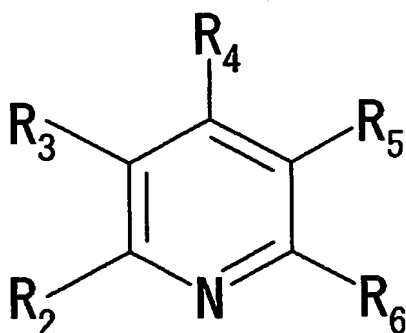
【化5】



〔式中、AおよびEは、同一または異なって、ハロゲン等で置換されていてよいC₆-10アリールを；Dはヒドロキシで置換されていてよい炭素数8以下の直鎖または分枝状アルキルを；LはC₃-8シクロアルキル、炭素数8以下の直鎖または分枝状アルキル等を；TはR³-X-またはR⁴-(R⁵)(R⁶)C-（R³およびR⁴は、同一または異なって、C₃-8シクロアルキル、C₆-10アリール等を；R⁵は水素等を；R⁶は水素、ハロゲン、アジド等を示す）で表される化合物またはその塩（特許文献4参照）。

(4) 除草作用を有する、式

【化6】

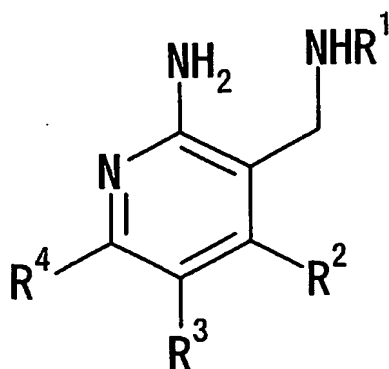


〔式中、R₂およびR₆は独立してプロモアルキル、クロロアルキル等を；R₄はアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルチオアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキルまたはジアルキルアミノアルキルを；R₃およびR₅は、一方がCO-Y（Yはアルキルチオ、アルコキシまたは含N複素環を示す）、他方が-C(R⁹)(R¹⁰)-_n-X（nは1-3の整数を；R⁹およびR¹⁰は独立して水素、アルキル等を；Xはハロゲン、OH等を示す）等を示す〕で表される化合物またはその塩（特許文献5参照）。

【0005】

(5) DPP-IV阻害作用を有する、式

【化7】

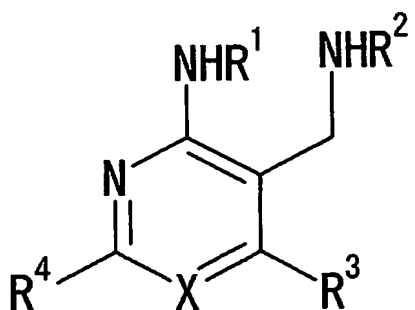


〔式中、R¹は水素または低級アルキルを；R²は低級アルキル等でそれぞれ置換されていてよいヘテロ環またはアリールを示し；R³およびR⁴は、それらが結合する炭素原子と共に、

ハロゲン等でそれぞれ置換されていてよいフェニル環等を形成する] で表される化合物またはその塩 (特許文献 6 参照)。

(6) DPP-IV 阻害作用を有する、式

【化 8】



【式中、XはNまたはCR⁵ (R⁵は水素または低級アルキルを示す) を；R¹およびR²は独立して水素または低級アルキルを；R³は低級アルキル等でそれぞれ置換されていてよいヘテロ環またはアリールを示し；R⁴は低級アルキル等を示す】 で表される化合物またはその塩 (特許文献 7 参照)。

しかしながら、本発明の化合物についての報告はない。

【0006】

【特許文献 1】 国際公開第W099/41237号パンフレット

【特許文献 2】 国際公開第W098/04528号パンフレット

【特許文献 3】 米国特許第6218431号明細書

【特許文献 4】 米国特許第5925645号明細書

【特許文献 5】 国際公開第W092/20659号パンフレット

【特許文献 6】 国際公開第W003/068748号パンフレット

【特許文献 7】 国際公開第W003/068757号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

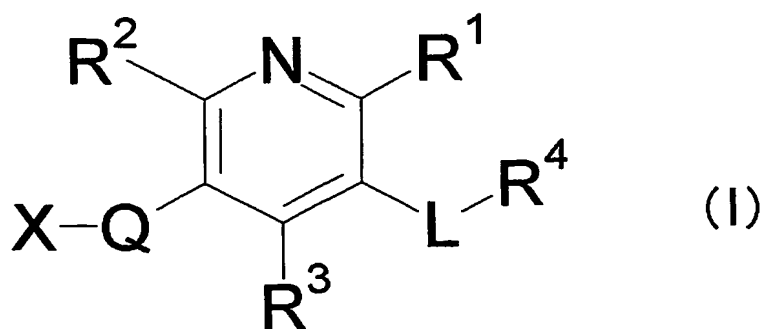
ペプチダーゼ阻害作用を有し、糖尿病の予防・治療剤などとして有用であり、かつ薬効、作用時間、特異性、低毒性等の点で優れた性質を有する化合物の開発が望まれている。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者らは、ピリジン環の 3 位に 2 価の鎖状炭化水素基を介して置換されていてよいアミノ基が結合し、4 位に置換されていてよい芳香族基が結合している点に化学構造上の特徴を有する、式

【化 9】



(I)

【式中、R¹およびR²は同一または異なって、置換されていてよい炭化水素基を、R³は置換されていてよい芳香族基を、R⁴は置換されていてよいアミノ基を、

Lは2価の鎖状炭化水素基を、

Qは結合手または2価の鎖状炭化水素基を、

Xはシアノ基、ニトロ基、アシル基、置換されたヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基または置換されていてもよい環状基を示す。

ただし、Xがエトキシカルボニル基であるとき、Qは2価の鎖状炭化水素基を示す]で表される化合物またはその塩[以下、化合物(I)と略記することがある]が優れたペプチダーゼ阻害作用を有し、糖尿病の予防・治療剤などとして有用であることを初めて見出した。この知見に基づいて、本発明者らは、鋭意研究を行い、本発明を完成するに至った。

【0009】

すなわち、本発明は

- 1) 化合物(I)；
 - 2) Xで示されるアシル基がカルボキシル基である化合物(I)；
 - 3) 化合物(I)のプロドラッグ；
 - 4) 化合物(I)またはそのプロドラッグを含有してなる医薬；
 - 5) 糖尿病の予防・治療剤である前記4)記載の医薬；
 - 6) 糖尿病性合併症の予防・治療剤である前記4)記載の医薬；
 - 7) 耐糖能不全の予防・治療剤である前記4)記載の医薬；
 - 8) 肥満症の予防・治療剤である前記4)記載の医薬；
 - 9) 化合物(I)またはそのプロドラッグを含有してなるペプチダーゼ阻害剤；
 - 10) ペプチダーゼがジペプチジルペプチダーゼーI Vである前記9)記載の阻害剤；
 - 11) 糖尿病の予防・治療剤を製造するための、化合物(I)またはそのプロドラッグの使用；
 - 12) 糖尿病性合併症の予防・治療剤を製造するための、化合物(I)またはそのプロドラッグの使用；
 - 13) 耐糖能不全の予防・治療剤を製造するための、化合物(I)またはそのプロドラッグの使用；
 - 14) 肥満症の予防・治療剤を製造するための、化合物(I)またはそのプロドラッグの使用；
 - 15) ペプチダーゼ阻害剤を製造するための、化合物(I)またはそのプロドラッグの使用；
 - 16) 化合物(I)またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病の予防または治療方法；
 - 17) 化合物(I)またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病性合併症の予防または治療方法；
 - 18) 化合物(I)またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における耐糖能不全の予防または治療方法；
 - 19) 化合物(I)またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満症の予防または治療方法；
 - 20) 化合物(I)またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるペプチダーゼの阻害方法；
- などに関する。

【発明の効果】

【0010】

本発明化合物は、優れたペプチダーゼ阻害作用を有し、糖尿病の予防・治療剤などとして有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

以下、式(I)中の各記号の定義について詳述する。

R¹またはR²で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えばC₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、C₃₋₁₀

シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基、C₄₋₁₀シクロアルカジエニル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₃アラルキル基、C₈₋₁₃アリールアルケニル基などが挙げられる。

【0012】

ここで、C₁₋₁₀アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。

C₂₋₁₀アルケニル基としては、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニルなどが挙げられる。

C₂₋₁₀アルキニル基としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニルなどが挙げられる。

【0013】

C₃₋₁₀シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル、ビシクロ[2. 2. 2]オクチル、ビシクロ[3. 2. 1]オクチル、ビシクロ[3. 2. 2]ノニル、ビシクロ[3. 3. 1]ノニル、ビシクロ[4. 2. 1]ノニル、ビシクロ[4. 3. 1]デシルなどが挙げられる。

C₃₋₁₀シクロアルケニル基としては、例えば、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。

C₄₋₁₀シクロアルカジエニル基としては、例えば、2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。

C₆₋₁₄アリール基としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、ビフェニルなどが挙げられる。なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが好ましい。

C₇₋₁₃アラルキル基としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチルなどが挙げられる。

C₈₋₁₃アリールアルケニル基としては、例えば、スチリルなどが挙げられる。

【0014】

前記したC₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基およびC₂₋₁₀アルキニル基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。

このような置換基としては、例えば、C₃₋₁₀シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロヘキシル）；C₆₋₁₄アリール基（例、フェニル、ナフチル）；芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、キノリル）；非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジニル、ピペラジニル）；C₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル）、C₁₋₆アルキル-カルボニル基（例、アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイル）およびC₁₋₆アルコキシ-カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル）から選ばれる置換基でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基；C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基（例、メチルスルホニルアミノ）；アミジノ基；C₁₋₆アルキル-カルボニル基（例、アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイル）；C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル）；C₁₋₆アルキルスルホニル基（

例、メチルスルホニル) ; 1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基 (例、メチル、エチル) でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル基 ; 1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基 (例、メチル、エチル) でモノあるいはジ置換されていてもよいスルファモイル基 ; カルボキシ基 ; ヒドロキシ基 ; 1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ) ; 1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよいC₂₋₆アルケニルオキシ基 (例、エテニルオキシ) ; C₃₋₁₀シクロアルキルオキシ基 (例、シクロヘキシルオキシ) ; C₇₋₁₃アラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ) ; C₆₋₁₄アリールオキシ基 (例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ) ; チオール基 ; 1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基 (例、メチルチオ、エチルチオ) ; C₇₋₁₃アラルキルチオ基 (例、ベンジルチオ) ; C₆₋₁₄アリールチオ基 (例、フェニルチオ、ナフチルチオ) ; スルホ基 ; シアノ基 ; アジド基 ; ニトロ基 ; ニトロソ基 ; ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) などが挙げられる。

【0015】

また、前記「炭化水素基」として例示した、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基、C₄₋₁₀シクロアルカジエニル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₃アラルキル基およびC₈₋₁₃アリールアルケニル基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有している。

このような置換基としては、例えば、前記したC₁₋₁₀アルキル基等における置換基として例示した置換基 ; ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) およびカルバモイル基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基 (例、メチル、エチル) ; ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) およびカルバモイル基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基 (例、エテニル、1-プロペニル) ; C₇₋₁₃アラルキル基 (例、ベンジル) ; などが挙げられる。

【0016】

R¹またはR²で示される炭化水素基は、好ましくはC₁₋₁₀アルキル基である。

R¹またはR²で示される「置換されていてもよい炭化水素基」は、好ましくはC₃₋₁₀シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル基である。

【0017】

R³で示される「置換されていてもよい芳香族基」における「芳香族基」としては、例えば芳香族炭化水素基、芳香族複素環基などが挙げられる。

該芳香族炭化水素基としては、例えば前記R¹またはR²で示される炭化水素基として例示したC₆₋₁₄アリール基などが挙げられる。

該芳香族複素環基としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5~7員の単環式芳香族複素環基および縮合芳香族複素環基が挙げられる。該縮合芳香族複素環基としては、例えば、これら5~7員の単環式芳香族複素環基と、1ないし2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環とが縮合した基等が挙げられる。

芳香族複素環基の好適な例としては、フリル (例、2-フリル、3-フリル)、チエニル (例、2-チエニル、3-チエニル)、ピリジル (例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピリミジニル (例、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル)、ピリダジニル (例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、ピラジニル (例、2-ピラジニル)、ピロリル (例、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル (例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル)、ピラゾリル (例、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、チアゾリル (例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、イソチアゾリル、オキサゾリル (例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサ

ゾリル)、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル(例、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)、チアジアゾリル(例、1,3,4-チアジアゾール-2-イル)、トリアゾリル(例、1,2,4-トリアゾール-1-イル、1,2,4-トリアゾール-3-イル、1,2,3-トリアゾール-1-イル、1,2,3-トリアゾール-2-イル、1,2,3-トリアゾール-4-イル)、テトラゾリル(例、テトラゾール-1-イル、テトラゾール-5-イル)などの単環式芳香族複素環基;キノリル(例、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル)、キナゾリル(例、2-キナゾリル、4-キナゾリル)、キノキサリル(例、2-キノキサリル)、ベンゾフリル(例、2-ベンゾフリル、3-ベンゾフリル)、ベンゾチエニル(例、2-ベンゾチエニル、3-ベンゾチエニル)、ベンゾオキサゾリル(例、2-ベンゾオキサゾリル)、ベンゾチアゾリル(例、2-ベンゾチアゾリル)、ベンズイミダゾリル(例、ベンズイミダゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-2-イル)、インドリル(例、インドール-1-イル、インドール-3-イル)、インダゾリル(例、1H-インダゾール-3-イル)、ピロロピラジニル(例、1H-ピロロ[2,3-b]ピラジニン-2-イル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)、イミダゾピリジニル(例、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)、イミダゾピラジニル(例、1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-イル)などの縮合芳香族複素環基などが挙げられる。

【0018】

R^3 で示される「芳香族基」は、好ましくは C_{6-14} アリール基であり、さらに好ましくはフェニルである。

【0019】

R^3 で示される「芳香族基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。

このような置換基としては、例えば、前記 R^1 または R^2 で示される「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基における置換基として例示したものが挙げられる。

該置換基は、好ましくは1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル);ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)などである。

R^3 で示される「置換されていてもよい芳香族基」は、好ましくは、1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル)、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基(好ましくはフェニル)である。

【0020】

R^4 で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基および C_{8-13} アリールアルケニル基;アシル基などから選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。

ここで、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基および C_{8-13} アリールアルケニル基としては、それぞれ前記 R^1 または R^2 で示される炭化水素基として例示したものが用いられる。

これら C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基および C_{8-13} アリールアルケニル基は、それぞれ置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素); C_{1-6} アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル); C_{1-6} アルキルカルボニル基;シアノ基; C_{1-10} アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ネオペンチル)でモノ

あるいはジ置換されていてもよいカルバモイル基；ヒドロキシ基；カルボキシル基等が挙げられる。

【0021】

アシル基としては、後述のXとして例示するものが用いられる。なかでも、C₁₋₆アルキル-カルボニル基（例、アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイル）、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル）、C₃₋₁₀シクロアルキル-カルボニル基（例、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル）、C₆₋₁₄アリール-カルボニル基（例、ベンゾイル）、C₇₋₁₃アラルキルオキシ-カルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル）などが好ましい。

置換されたアミノ基の好適な例としては、モノ-またはジ-C₁₋₁₀アルキルアミノ（例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ）、モノ-またはジ-C₂₋₁₀アルケニルアミノ（例、ジアリルアミノ）、モノ-またはジ-C₃₋₁₀シクロアルキルアミノ（例、シクロヘキシルアミノ）、C₆₋₁₄アリールアミノ（例、フェニルアミノ）、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブタノイルアミノ、イソブタノイルアミノ、イソペンタノイルアミノ）、C₁₋₆アルコキシ-カルボニルアミノ（例、メトキシカルボニルアミノ）、カルバモイル-C₁₋₁₀アルキルアミノ（例、カルバモイルメチルアミノ）、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₁₀アルキルアミノ（例、メトキシカルボニルメチルアミノ、tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ）、C₃₋₁₀シクロアルキル-カルボニルアミノ（例、シクロペンチルカルボニルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ）、C₆₋₁₄アリール-カルボニルアミノ（例、ベンゾイルアミノ）、C₇₋₁₃アラルキルオキシ-カルボニルアミノ（例、ベンジルオキシカルボニルアミノ）などが挙げられる。

R⁴で示される「置換されていてもよいアミノ基」は、好ましくはC₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル）でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基である。

【0022】

LまたはQで示される「2価の鎖状炭化水素基」としては、例えば炭素数1~10の2価の鎖状炭化水素基が挙げられ、具体的には、

- (1) C₁₋₁₀アルキレン（例、-CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -CHCH₃-, -C(CH₃)₂-, -CH(CH₃)₂-, -(CH₂)₂C(CH₃)₂-, -(CH₂)₃C(CH₃)₂-）；
- (2) C₂₋₁₀アルケニレン（例、-CH=CH-, -CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH=CH-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-）；
- (3) C₂₋₁₀アルキニレン（例、-C≡C-, -CH₂-C≡C-, -CH₂-C≡C-CH₂-）などが用いられる。

2価の鎖状炭化水素基は、好ましくはC₁₋₁₀アルキレンまたはC₂₋₁₀アルケニレン、さらに好ましくは、-CH₂-, -(CH₂)₂-, -CH=CH-などである。

【0023】

Lは、好ましくはC₁₋₁₀アルキレンであり、さらに好ましくは-CH₂-などである。

Qは、好ましくは結合手、C₁₋₁₀アルキレンまたはC₂₋₁₀アルケニレンであり、さらに好ましくは結合手、-CH₂-, -(CH₂)₂-, -CH=CH-などである。Qは、特に好ましくは結合手である。

【0024】

Xで示される「アシル基」としては、例えば、式：-COR⁵、-CO-OR⁵、-SO₂R⁵、-SOR⁵、-PO₃R⁵R⁶、-CO-NR^{5a}R^{6a}、-CS-NR^{5a}R^{6a} [式中、R⁵およびR⁶は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。R^{5a}およびR^{6a}は、同一または異なって、水素原

子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、 R^{5a} および R^{6a} は、隣接する窒素原子とともに、置換されていてもよい含窒素複素環を形成していてもよい]で表される基などが挙げられる。

R^5 、 R^6 、 R^{5a} または R^{6a} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記 R^1 または R^2 として例示したものが用いられる。

【0025】

R^5 、 R^6 、 R^{5a} または R^{6a} で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、芳香族複素環基および非芳香族複素環基が挙げられる。

芳香族複素環基としては、前記 R^3 で示される「芳香族基」として例示したものが用いられる。

非芳香族複素環基としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5～7員の単環式非芳香族複素環基および縮合非芳香族複素環基が挙げられる。該縮合非芳香族複素環基としては、例えば、これら5～7員の単環式非芳香族複素環基と、1ないし2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環とが縮合した基等が挙げられる。

非芳香族複素環基の好適な例としては、ピロリジニル（例、1-ピロリジニル）、ピペリジニル（例、ピペリジノ）、モルホリニル（例、モルホリノ）、チオモルホリニル（例、チオモルホリノ）、ピペラジニル（例、1-ピペラジニル）、ヘキサメチレンイミニル（例、ヘキサメチレンイミン-1-イル）、オキサゾリジニル（例、オキサゾリジン-3-イル）、チアゾリジニル（例、チアゾリジン-3-イル）、イミダゾリジニル（例、イミダゾリジン-3-イル）、オキシイミダゾリジニル（例、2-オキシイミダゾリジン-1-イル）、ジオキシイミダゾリジニル（例、2, 4-ジオキシイミダゾリジン-3-イル）、ジオキソオキサゾリジニル（例、2, 4-ジオキソオキサゾリジン-3-イル）、ジオキソチアゾリジニル（例、2, 4-ジオキソチアゾリジン-3-イル）、ジオキソイソインドール（例、1, 3-ジオキソイソインドール-2-イル）、オキソオキサジアゾリル（例、5-オキソオキサジアゾール-3-イル）、オキソチアジアゾリル（例、5-オキソチアジアゾール-3-イル）、オキソピペラジニル（例、3-オキソピペラジン-1-イル）、ジオキソピペラジニル（例、2, 3-ジオキソピペラジン-1-イル、2, 5-ジオキソピペラジン-1-イル）などが挙げられる。

【0026】

R^5 、 R^6 、 R^{5a} または R^{6a} で示される「置換されていてもよい複素環基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。

このような置換基としては、例えば、前記 R^1 または R^2 で示される「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基における置換基として例示したものが挙げられる。

該置換基は、好ましくは1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）；ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）などである。

【0027】

R^{5a} および R^{6a} が隣接する窒素原子とともに形成する「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい5～7員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。

該含窒素複素環は、置換可能な位置に1～2個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、ヒドロキシ基、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{7-13} アラルキル基（例、ベンジル、ジフェニルメチル）などが挙げられる。

【0028】

「アシル基」の好適な例としては、ホルミル、カルボキシル、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例、アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイル）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル）、 C_{3-10} シクロアルキル-カルボニル基（例、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル）、 C_{6-14} アリール-カルボニル（例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル）、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル（例、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル）、 C_{7-13} アラルキルオキシ-カルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル）、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノあるいはジ置換されたカルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジェチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、トリフルオロエチルカルバモイル）、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（例、カルバモイルメチルカルバモイル、カルバモイルエチルカルバモイル、ジメチルカルバモイルメチルカルバモイル、ジメチルカルバモイルエチルカルバモイル）、 C_{6-14} アリール-カルバモイル（例、フェニルカルバモイル）、 C_{3-10} シクロアルキル-カルバモイル（例、シクロプロピルカルバモイル）、 C_{7-13} アラルキル-カルバモイル（例、ベンジルカルバモイル）、 C_{1-6} アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル）、 C_{6-14} アリールスルホニル（例、フェニルスルホニル）、ヒドロキシで置換されていてもよい含窒素複素環-カルボニル（例、ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル）、 C_{1-6} アルキルスルフィニル（例、メチルスルフィニル）、チオカルバモイルなどが挙げられる。

【0029】

Xで示される「アシル基」は、好ましくは、カルボキシル；カルバモイル； C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル）；1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノあるいはジ置換されたカルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジェチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、トリフルオロエチルカルバモイル）；1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（例、カルバモイルメチルカルバモイル、カルバモイルエチルカルバモイル、ジメチルカルバモイルメチルカルバモイル、ジメチルカルバモイルエチルカルバモイル）などである。これらのなかでも、カルボキシルが好ましい。

【0030】

Xで示される「置換されたヒドロキシ基」としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基および C_{8-13} アリールアルケニル基などから選ばれる置換基で置換されたヒドロキシ基が挙げられる。

ここで、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基および C_{8-13} アリールアルケニル基としては、それぞれ前記 R^1 または R^2 で示される炭化水素基として例示したものが用いられる。

前記した C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基および C_{8-13} アリールアルケニル基は、それぞれ置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）；ヒドロキシ基；シアノ基；ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、カルボキシル基および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例、tert-ブトキシカルボニル）から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；ハロゲン原子（例、

フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、カルボキシ基およびC₁₋₆アルコキシカルボニル基(例、tert-ブトキシカルボニル)から選ばれる1または2個の置換基で置換されているもよいC₁₋₆アルコキシ基; C₁₋₆アルキルカルボニル基; カルボキシ基; C₁₋₆アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル); C₁₋₁₀アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ネオペンチル)でモノあるいはジ置換されているもよいカルバモイル基; C₁₋₁₀アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ネオペンチル)でモノあるいはジ置換されているもよいアミノ基; C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基; C₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル)およびC₁₋₆アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されているもよい芳香族複素環基(例、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル); 等が挙げられる。

【0031】

Xで示される「置換されているもよいチオール基」としては、例えば、それぞれ置換されているもよい、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₃アラルキル基およびC₈₋₁₃アリールアルケニル基などから選ばれる置換基で置換されているもよいチオール基が挙げられる。

ここで、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₃アラルキル基およびC₈₋₁₃アリールアルケニル基としては、それぞれ前記R¹またはR²で示される炭化水素基として例示したものが用いられる。

前記したC₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₃アラルキル基およびC₈₋₁₃アリールアルケニル基は、それぞれ置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有しているもよい。このような置換基としては、前記Xで示される置換されたヒドロキシ基に関し、C₁₋₁₀アルキル基などにおける置換基として例示したものが用いられる。

【0032】

Xで示される「置換されているもよい環状基」としては、例えば芳香族炭化水素基、非芳香族環状炭化水素基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基などが挙げられる。

芳香族炭化水素基および芳香族複素環基としては、前記R³で示される「芳香族基」として例示したものが用いられる。

また、非芳香族複素環基としては、前記R⁵で示される「複素環基」として例示したものが用いられる。

非芳香族環状炭化水素基としては、例えばベンゼン環とそれぞれ縮合しているもよい、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基およびC₄₋₁₀シクロアルカジエニル基などが挙げられる。

ここで、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基およびC₄₋₁₀シクロアルカジエニル基としては、前記R¹またはR²で示される炭化水素基として例示したものが用いられる。

Xで示される「環状基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有しているもよい。

このような置換基としては、例えば、前記R¹またはR²で示される「炭化水素基」として例示したC₃₋₁₀シクロアルキル基における置換基として例示したものが挙げられる。

該置換基は、好ましくは1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されているもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル); ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)などである。

【0033】

Xは好ましくは、アシル基であり、さらに好ましくは、カルボキシ基; カルバモイル; C₁₋₆アルコキシカルボニル; 1~3個のハロゲン原子で置換されているもよいC₁₋₆アルキル基でモノあるいはジ置換されたカルバモイル; 1~3個のハロゲン原子で置換され

ていてもよいC₁₋₆アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル-C₁₋₆アルキル-カルバモイルなどである。

【0034】

化合物(I)中、Xがエトキシカルボニル基であるとき、Qは2価の鎖状炭化水素基を示す。

【0035】

化合物(I)の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

[化合物A]

R¹およびR²が、同一または異なって、C₃₋₁₀シクロアルキル基(好ましくはシクロプロピル)、C₁₋₆アルコキシカルボニル基(好ましくはメトキシカルボニル)などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル基(好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ネオペンチル)；

R³が、1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル)、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基(好ましくはフェニル)；

R⁴が、C₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基；

LがC₁₋₁₀アルキレン(好ましくは-CH₂-)；

Qが結合手、C₁₋₁₀アルキレンまたはC₂₋₁₀アルケニレン(好ましくは結合手、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-CH=CH-)；

Xが、カルボキシル；カルバモイル；C₁₋₆アルコキシカルボニル；1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基でモノあるいはジ置換されたカルバモイル；または1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル-C₁₋₆アルキル-カルバモイル；である化合物。

【0036】

化合物(I)の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、このような塩としては、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；アンモニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

上記した塩の中でも塩酸塩などが好ましい。

【0037】

化合物(I)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(I)

に変化する化合物である。化合物 (I) のプロドラッグとしては、化合物 (I) のアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物 (例、化合物 (I) のアミノ基がエココサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチルー2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など) ; 化合物 (I) の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物 (例、化合物 (I) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など) ; 化合物 (I) のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物 (例、化合物 (I) のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチルー2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など) 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (I) から製造することができる。

また、化合物 (I) のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような、生理的条件下で化合物 (I) に変化するものであってもよい。

また、化合物 (I) は、同位元素 (例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I など) などで標識されていてもよい。

さらに、化合物 (I) は、無水物であっても、水和物であってもよい。

【0038】

化合物 (I) またはそのプロドラッグ (以下、単に本発明化合物と略記することがある) は、毒性が低く、そのまま、または薬理学的に許容し得る担体などと混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物 (例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等) に対して、後述する各種疾患の予防または治療剤として用いることができる。

ここにおいて、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤; 液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。

滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤の好適な例としては、 α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

【0039】

溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実

油などが挙げられる。

溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。

等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。

緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。

着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩など）、天然色素（例、 β -カロチン、クロロフィル、ペングラなど）などが挙げられる。

甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

【0040】

前記医薬組成物の剤形としては、例えば、錠剤（舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤など）、外用剤（例、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、ベレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。

これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤などの放出制御製剤（例、徐放性マイクロカプセルなど）であってもよい。

医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。

なお、医薬組成物中の本発明化合物の含量は、剤形、本発明化合物の投与量などにより異なるが、例えば、約0.1～100重量%である。

【0041】

例えば、経口剤は、有効成分に、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトールなど）、崩壊剤（例、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）、結合剤（例、 α -化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティング基剤を用いて自体公知の方法でコーティングすることにより製造される。

該コーティング基剤としては、例えば、糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。

糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン

、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる 1 種または 2 種以上を併用してもよい。

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシアセチルセルロース、メチルヒドロキシアセチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E〔オイドラギット E（商品名）、ロームファルマ社〕、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げられる。

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマー L〔オイドラギット L（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマー LD〔オイドラギット L-30D55（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマー S〔オイドラギット S（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えば、エチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマー RS〔オイドラギット RS（商品名）、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル-メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギット NE（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。

上記したコーティング基剤は、その 2 種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば、酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

【0042】

注射剤は、有効成分を分散剤（例、ポリソルベート 80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖など）などと共に水性溶剤（例、蒸留水、生理的食塩水、リンゲル液等）あるいは油性溶剤（例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油などの植物油、プロピレングリコール等）などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、所望により溶解補助剤（例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、安定剤（例、ヒト血清アルブミン等）、無痛化剤（例、ベンジルアルコール等）等の添加物を用いてもよい。

【0043】

本発明化合物は、毒性が低く、副作用も少なく、哺乳動物（例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット等、特にヒト）に対し、各種疾患の予防または治療剤、または診断薬として用いることができる。

本発明化合物は、優れたペプチダーゼ阻害作用を有し、ペプチドホルモン、サイトカイン、神経伝達物質等の生理活性物質のペプチダーゼによる分解を抑制することができる。

該ペプチドホルモンとしては、例えば、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）、グルカゴン様ペプチド-2（GLP-2）、GIP、成長ホルモン放出ホルモン（GHRH）等が挙げられる。

サイトカインとしては、例えば、ランテス（RANTES）のようなケモカイン等が挙げられる。

神経伝達物質としては、例えば、ニューロペプチド Y（neuropeptide Y）等が挙げられる。

【0044】

ペプチダーゼとしては、例えば、生化学国際連合命名委員会が分類するところの、EC 3.4.11.1（Leucyl aminopeptidase）、EC 3.4.11.2（Membrane alanine aminopeptidase）、

EC 3.4.11.3 (Cystinyl aminopeptidase)、EC 3.4.11.4 (Tripeptide aminopeptidase)、EC 3.4.11.5 (Prolyl aminopeptidase)、EC 3.4.11.6 (Aminopeptidase B)、EC 3.4.11.7 (Glutamyl aminopeptidase)、EC 3.4.11.9 (Xaa-Pro aminopeptidase)、EC 3.4.11.10 (Bacterial leucyl aminopeptidase)、EC 3.4.11.13 (Clostridial aminopeptidase)、EC 3.4.11.14 (Cytosol alanyl aminopeptidase)、EC 3.4.11.15 (Lysyl aminopeptidase)、EC 3.4.11.16 (Xaa-Trp aminopeptidase)、EC 3.4.11.17 (Tryptophanyl aminopeptidase)、EC 3.4.11.18 (Methionyl aminopeptidase)、EC 3.4.11.19 (D-stereospecific aminopeptidase)、EC 3.4.11.20 (Aminopeptidase Ey)、EC 3.4.11.21 (Aspartyl aminopeptidase)、EC 3.4.11.22 (Aminopeptidase I)、EC 3.4.13.3 (Xaa-His dipeptidase)、EC 3.4.13.4 (Xaa-Arg dipeptidase)、EC 3.4.13.5 (Xaa-methyl-His dipeptidase)、EC 3.4.13.7 (Glu-Glu dipeptidase)、EC 3.4.13.9 (Xaa-Pro dipeptidase)、EC 3.4.13.12 (Met-Xaa dipeptidase)、EC 3.4.13.17 (Non-stereospecific dipeptidase)、EC 3.4.13.18 (Cytosol nonspecific dipeptidase)、EC 3.4.13.19 (Membrane dipeptidase)、EC 3.4.13.20 (Beta-Ala-His dipeptidase)、EC 3.4.14.1 (Dipeptidyl-peptidase I)、EC 3.4.14.2 (Dipeptidyl-peptidase II)、EC 3.4.14.4 (Dipeptidyl-peptidase III)、EC 3.4.14.5 (Dipeptidyl-peptidase IV)、EC 3.4.14.6 (Dipeptidyl-dipeptidase)、EC 3.4.14.9 (Tripeptidyl-peptidase I)、EC 3.4.14.10 (Tripeptidyl-peptidase II)、EC 3.4.14.11 (Xaa-Pro dipeptidyl-peptidase)等が挙げられる。

これらのなかでも、EC 3.4.14.1、EC 3.4.14.2、EC 3.4.14.4、EC 3.4.14.5、EC 3.4.14.6、EC 3.4.14.9、EC 3.4.14.10、EC 3.4.14.11が好ましく、とりわけEC 3.4.14.5 (Dipeptidyl-peptidase IV)が好ましい。

本発明化合物は、ペプチダーゼ阻害作用に加えて、グルカゴンアンタゴニスト作用あるいはCETP阻害作用を併有していてもよい。本発明化合物がこれらの作用を併有する場合は、本発明化合物は、糖尿病（例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病等）および高脂血症（例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症等）の予防・治療剤として、より効果的である。

【0045】

本発明化合物は、糖尿病（例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病等）の予防・治療剤；高脂血症（例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症等）の予防・治療剤；動脈硬化の予防・治療剤；耐糖能不全〔IGT (Impaired Glucose Tolerance)〕の予防・治療剤；インスリン分泌促進剤；および耐糖能不全から糖尿病への移行抑制剤として用いることができる。

糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl以上、75g経口ブドウ糖負荷試験（75g OGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上、随時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110mg/dl未満または75g経口ブドウ糖負荷試験（75g OGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl未満を示す状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl以上であり、かつ、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上を示す状態である。

【0046】

また、上記報告によれば、耐糖能不全とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl未満であり、かつ、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（

静脈血漿におけるグルコース濃度)が 140 mg/dl 以上 200 mg/dl 未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が 110 mg/dl 以上 126 mg/dl 未満の状態をIFG (Impaired Fasting Glucose)と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG (Impaired Fasting Glucose)のうち、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験2時間値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が 140 mg/dl 未満である状態をIFG (Impaired Fasting Glycemia)と呼ぶ。

本発明化合物は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能異常、IFG (Impaired Fasting Glucose)およびIFG (Impaired Fasting Glycemia)の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明化合物は、境界型、耐糖能異常、IFG (Impaired Fasting Glucose)またはIFG (Impaired Fasting Glycemia)から糖尿病への進展を防止することもできる。

【0047】

本発明化合物は、例えば、糖尿病性合併症[例、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症(呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症等)、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害等]、肥満症、骨粗鬆症、悪液質(例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質)、脂肪肝、高血圧、多嚢胞性卵巣症候群、腎臓疾患(例、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患等)、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害(例、脳梗塞、脳卒中)、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、メタボリックシンドローム、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、腫瘍(例、白血病、乳癌、前立腺癌、皮膚癌等)、過敏性腸症候群、急性または慢性下痢、炎症性疾患(例、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術または外傷後の炎症、腫脹の緩解、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎(非アルコール性脂肪性肝炎を含む)、肺炎、脾炎、炎症性大腸疾患、潰瘍性大腸炎、胃粘膜損傷(アスピリンにより引き起こされた胃粘膜損傷を含む)等)、内臓肥満症候群などの予防・治療剤としても用いることができる。

本発明化合物は、内臓脂肪の減少、内臓脂肪蓄積の抑制、糖代謝改善、脂質代謝改善、酸化LDL産生抑制、リポタンパク代謝改善、冠動脈代謝改善、心血管合併症の予防または治療、心不全合併症の予防または治療、血中レムナント低下、無排卵症の予防または治療、多毛症の予防または治療、高アンドロゲン血症の予防または治療、脾(β 細胞)機能改善、脾(β 細胞)再生、脾(β 細胞)再生促進などにも用いられる。

本発明化合物は、上記した各種疾患(例、心筋梗塞などの心血管イベント)の2次予防および進展抑制にも用いられる。

【0048】

本発明化合物は、高血糖の患者(例えば、空腹時血糖値が 126 mg/dl 以上または 75 g 経口ブドウ糖負荷試験(75 g OGT T)2時間値が 140 mg/dl 以上である患者など)において、選択的にインスリン分泌促進作用を発揮する、グルコース依存性インスリン分泌促進剤である。したがって、本発明化合物は、インスリンの弊害である血管合併症や低血糖誘発などの危険性の低い、安全な糖尿病の予防・治療剤として有用である。

【0049】

本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば、成人の糖尿病患者に経口投与する場合、通常1回量として約 $0.01\sim 100\text{ mg/kg}$ 体重、好ましくは $0.05\sim 30\text{ mg/kg}$ 体重、さらに好ましくは $0.1\sim 10\text{ mg/kg}$ 体重であり、この量を1日1回～3回投与するのが望ましい。

【0050】

本発明化合物は、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤、抗肥

満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、抗血栓剤、骨粗鬆症治療剤、抗痴呆剤、勃起不全改善剤、尿失禁・頻尿治療剤、排尿困難治療剤などの薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。この際、本発明化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明化合物と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む２種類の製剤として投与されてもよいし、両方の活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物１重量部に対し、併用薬剤を０．０１～１００重量部用いればよい。

【００５１】

なお、糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌またはイーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1等）、経口インスリン製剤など）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、レグリキサ（Reglixane）（JTT-501）、GI-262570、ネトグリタゾン（Netoglitazone）（MCC-555）、YM-440、DRF-2593、BM-13.1258、KRP-297、R-119702、CS-011、FK-614、W099/58510に記載の化合物（例えば(E)-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸）、W001/38325に記載の化合物、テサグリタザール（Tesaglitazar）（AZ-242）、ラガグリタザール（Ragaglitazar）（NN-622）、BMS-298585、ONO-5816、BM-13-1258、LM-4156、MBX-102、LY-519818、MX-6054、LY-510929、バラグリタゾン（Balaglitazone）（NN-2344）、T-131またはその塩、THR-0921等）、PPAR γ アゴニスト、PPAR γ アンタゴニスト、PPAR γ/α デュアルアゴニスト、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ピグアナイド剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩（例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩）等）、インスリン分泌促進剤〔スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール等）、レパグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物〕、GPR40アゴニスト、GLP-1受容体アゴニスト〔例、GLP-1、GLP-1MR剤、NN-2211、AC-2993(exendin-4)、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131〕、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド等）、フォスフォチロシンフォスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸等）、ジペプチジルペプチダーゼI/V阻害剤（例、NVP-DPP-278、PT-100、P32/98、LAF-237、P93/01、TS-021等）、 β 3アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ40140等）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等）、SGLT (sodium-glucose cotransporter) 阻害剤（例、T-1095等）、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、BVT-3498等）、アジポネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬（例、AS-2868等）、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬（W001/25228、W003/42204記載の化合物、W098/44921、W098/45285、W099/22735記載の化合物等）、グルコキナーゼ活性化薬（例、Ro-28-1675）等が挙げられる。

【００５２】

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット、SNK-860、CT-112等）、神経栄養因子およびその増加薬（例、NGF、NT-3、BDNF、W001/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤（例えば、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-

5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾールなど)等)、神経再生促進薬(例、Y-128等)、PKC阻害剤(例、LY-333531等)、AGE阻害剤(例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウム プロマイド(ALT766)、ALT-711、EXO-226、ピリドリリン(Pyridorin)、ピリドキサミン)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸等)、脳血管拡張剤(例、チアプリド、メキシレチン等)、ソマトスタチン受容体作動薬(BIM23190)、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1(ASK-1)阻害薬が挙げられる。

抗高脂血症剤としては、コレステロール合成阻害剤であるスタチン系化合物(例、セリバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチンまたはそれらの塩(例、ナトリウム塩、カルシウム塩)等)、スクアレン合成酵素阻害剤(例、WO97/10224に記載の化合物、例えば、N-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸など)あるいはトリグリセリド低下作用を有するフィブラート系化合物(例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート等)、ACAT阻害剤(例、アバシマイブ(Avasimibe)、エフルシマイブ(Eflucimibe)など)、陰イオン交換樹脂(例、コレステラミンなど)、プロブコール、ニコチン酸系薬剤(例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロール(niceritrol)など)、イコサペント酸エチル、植物ステロール(例、ソイステロール(soysterol)、ガンマオリザノール(γ -oryzanol)など)等が挙げられる。

【0053】

降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等)、アンジオテンシンII拮抗剤(例、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキシ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]-2-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸等)、カルシウム拮抗剤(例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン等)、カリウムチャンネル開口薬(例、レブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121など)、クロニジン等が挙げられる。

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬(例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス;MCH受容体拮抗薬(例、SB-568849;SNAP-7941;WO01/82925およびWO01/87834に含まれる化合物等);ニューロペプチドY拮抗薬(例、CP-422935等);カンナビノイド受容体拮抗薬(例、SR-141716、SR-147778等);グレリン拮抗薬;11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬(例、BVT-3498等)等)、腓りパーゼ阻害薬(例、オルリスタット、ALT-962等)、 β 3アゴニスト(例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ 40140等)、ペプチド性食欲抑制薬(例、レプチン、CNTF(毛様体神経栄養因子)等)、コレシストキニンアゴニスト(例、リンチトリプト、FPL-15849等)、摂食抑制薬(例、P-57等)等が挙げられる。

【0054】

利尿剤としては、例えば、キサンチン誘導体(例、サリチル酸ナトリウムテオプロミン、サリチル酸カルシウムテオプロミン等)、チアジド系製剤(例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等)、抗アルドステロン製剤(例、スピロノラクトン、トリウムテレン等)、炭酸脱水酵素阻害剤(例、アセタゾラミド等)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤(例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、プメタニド、フロセミド等が挙げられる。

化学療法剤としては、例えば、アルキル化剤(例、サイクロフォスファミド、イフォス

ファミド等)、代謝拮抗剤(例、メソトレキセート、5-フルオロウラシルまたはその誘導体等)、抗癌性抗生物質(例、マイトマイシン、アドリアマイシン等)、植物由来抗癌剤(例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等)、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシドなどが挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好ましい。

免疫療法剤としては、例えば、微生物または細菌成分(例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等)、免疫増強活性のある多糖類(例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン等)、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン(例、インターフェロン、インターロイキン(IL)等)、コロニー刺激因子(例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等)などが挙げられ、なかでもIL-1、IL-2、IL-12などのインターロイキンが好ましい。

【0055】

抗血栓剤としては、例えば、ヘパリン(例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)など)、ワルファリン(例、ワルファリンカリウムなど)、抗トロンピン薬(例、アルガトロバン(aragatroban)など)、血栓溶解薬(例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラナーゼ(alteplase)、ナテプラナーゼ(nateplase)、モンテプラナーゼ(montepase)、パミテプラナーゼ(pamiteplase)など)、血小板凝集抑制薬(例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルボグレラート(sarpogrelate hydrochloride)など)などが挙げられる。

骨粗鬆症治療剤としては、例えば、アルファカルシドール(alfacalcidol)、カルシトリオール(calcitriol)、エルカトニン(elcatonin)、サケカルシトニン(calcitonin salmon)、エストリオール(estriol)、イプリフラボン(ipriflavone)、パミドロロン酸二ナトリウム(pamidronate disodium)、アレンドロン酸ナトリウム水和物(alendronate sodium hydrate)、インカドロロン酸二ナトリウム(incadronate disodium)等が挙げられる。

抗痴呆剤としては、例えば、タクリン(tacrine)、ドネペジル(donepezil)、リバスチグミン(rivastigmine)、ガランタミン(galantamine)等が挙げられる。

勃起不全改善剤としては、例えば、アポモルフィン(apomorphine)、クエン酸シルデナフィル(sildenafil citrate)等が挙げられる。

尿失禁・頻尿治療剤としては、例えば、塩酸フラボキサート(flavoxate hydrochloride)、塩酸オキシブチニン(oxybutynin hydrochloride)、塩酸プロピベリン(propiverine hydrochloride)等が挙げられる。

排尿困難治療剤としては、例えばアセチルコリンエステラーゼ阻害薬(例、ジスチグミン)等が挙げられる。

【0056】

さらに、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤(例、インドメタシン等)、プロゲステロン誘導体(例、メグステロールアセテート)、糖質ステロイド(例、デキサメサゾン等)、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤、脂肪代謝改善剤(例、エイコサペンタエン酸等)、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- α 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体なども本発明化合物と併用することができる。

【0057】

併用薬剤は、好ましくはインスリン製剤、インスリン抵抗性改善剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、ピグアナイド剤、インスリン分泌促進剤(好ましくはスルホニルウレア剤)などである。

上記併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。2種以上の併用薬剤を用いる場合の好ましい組み合わせとしては、例えば、以下の組み合わせが挙げられる

- 。 1) インスリン分泌促進剤（好ましくはスルホニルウレア剤）および α -グルコシダーゼ阻害剤；
 2) インスリン分泌促進剤（好ましくはスルホニルウレア剤）およびビグアナイド剤；
 3) インスリン分泌促進剤（好ましくはスルホニルウレア剤）、ビグアナイド剤および α -グルコシダーゼ阻害剤；
 4) インスリン抵抗性改善剤および α -グルコシダーゼ阻害剤；
 5) インスリン抵抗性改善剤およびビグアナイド剤；
 6) インスリン抵抗性改善剤、ビグアナイド剤および α -グルコシダーゼ阻害剤。

本発明化合物が併用薬剤と組み合わせて使用される場合には、お互いの剤の量は、それらの剤の反対効果を考慮して安全な範囲内で低減できる。特に、インスリン抵抗性改善剤、インスリン分泌促進剤（好ましくはスルホニルウレア剤）およびビグアナイド剤は通常の投与量よりも低減できる。したがって、これらの剤により引き起こされるであろう反対効果は安全に防止できる。それに加えて、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤の投与量は低減でき、その結果これらの剤により引き起こされるであろう反対効果は効果的に防止できる。

【0058】

以下、本発明化合物の製造法について説明する。

本発明化合物は、自体公知の方法、例えば、以下に詳述する方法、あるいはこれに準ずる方法にしたがって製造することができる。

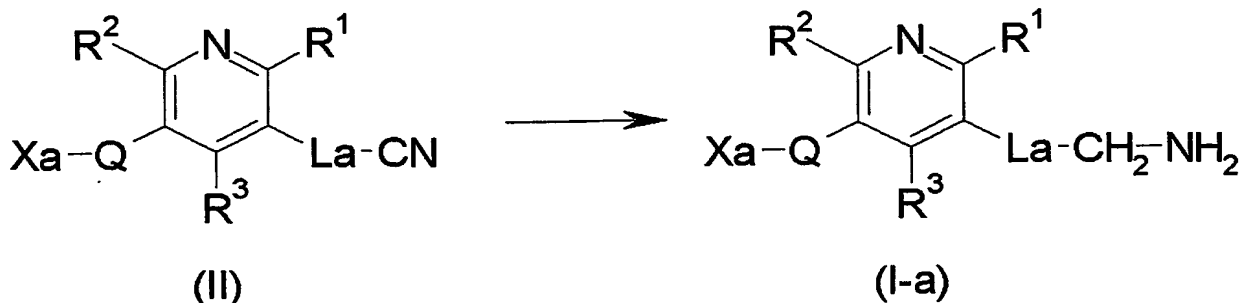
式(I)中、LがL_a(CH₂) (L_aは結合手または2価の鎖状炭化水素基を示す)であり、XがX_a (X_aはニトロ基、アシル基、置換されたヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基または置換されていてもよい環状基を示す)であり、R⁴がアミノ基である化合物(I-a)は、下記A法あるいはこれに準ずる方法により製造できる。

ここで、L_aで示される2価の鎖状炭化水素基としては、前記Lとして例示した2価の鎖状炭化水素基と同様のものが挙げられる。L_aは、好ましくは、結合手またはC₁₋₉アルキレンである。

また、X_aで示されるアシル基、置換されたヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基および置換されていてもよい環状基としては、それぞれ前記Xとして例示したものが用いられる。

[A法]

【化10】



[式中の記号は前記と同意義を示す。ただし、X_aがエトキシカルボニル基であるとき、Qは2価の鎖状炭化水素基を示す]

【0059】

本法では、化合物(II)を還元反応に付すことによって化合物(I-a)を製造する。

還元反応は、常法に従い、還元剤の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

還元剤としては、例えば、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の金属水素化合物；水素化ホウ素ナトリウム、シ

アノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム等の金属水素錯化合物；などが挙げられる。

還元剤の使用量は、化合物 (I I) に対して、通常、0.1ないし20モル当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル、酢酸tert-ブチル等のエステル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類が用いられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、-70~150℃、好ましくは-20~100℃である。

反応時間は、通常、0.1~100時間、好ましくは0.1~40時間である。

【0060】

また、還元反応は、パラジウム-炭素、パラジウム黒、塩化パラジウム、酸化白金、白金黒、白金-パラジウム、ラネーニッケル、ラネーコバルトなどの金属触媒および水素源の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行うこともできる。

金属触媒の使用量は、化合物 (I I) に対して、通常、0.001~1000モル当量、好ましくは0.01~100モル当量である。

水素源としては、例えば水素ガス、ギ酸、ギ酸アミン塩、ホスフィン酸塩、ヒドラジンなどが挙げられる。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、前記還元剤を用いる還元反応において例示したものが挙げられる。

反応温度および反応時間は、前記還元剤を用いる還元反応と同様である。

本反応は、必要によりアンモニア（例、アンモニア水、アンモニア-エタノールなど）の存在下に行ってもよい。アンモニアの存在下に反応を行うことにより、副反応が抑制され、化合物 (I-a) を高収率で製造することができる。

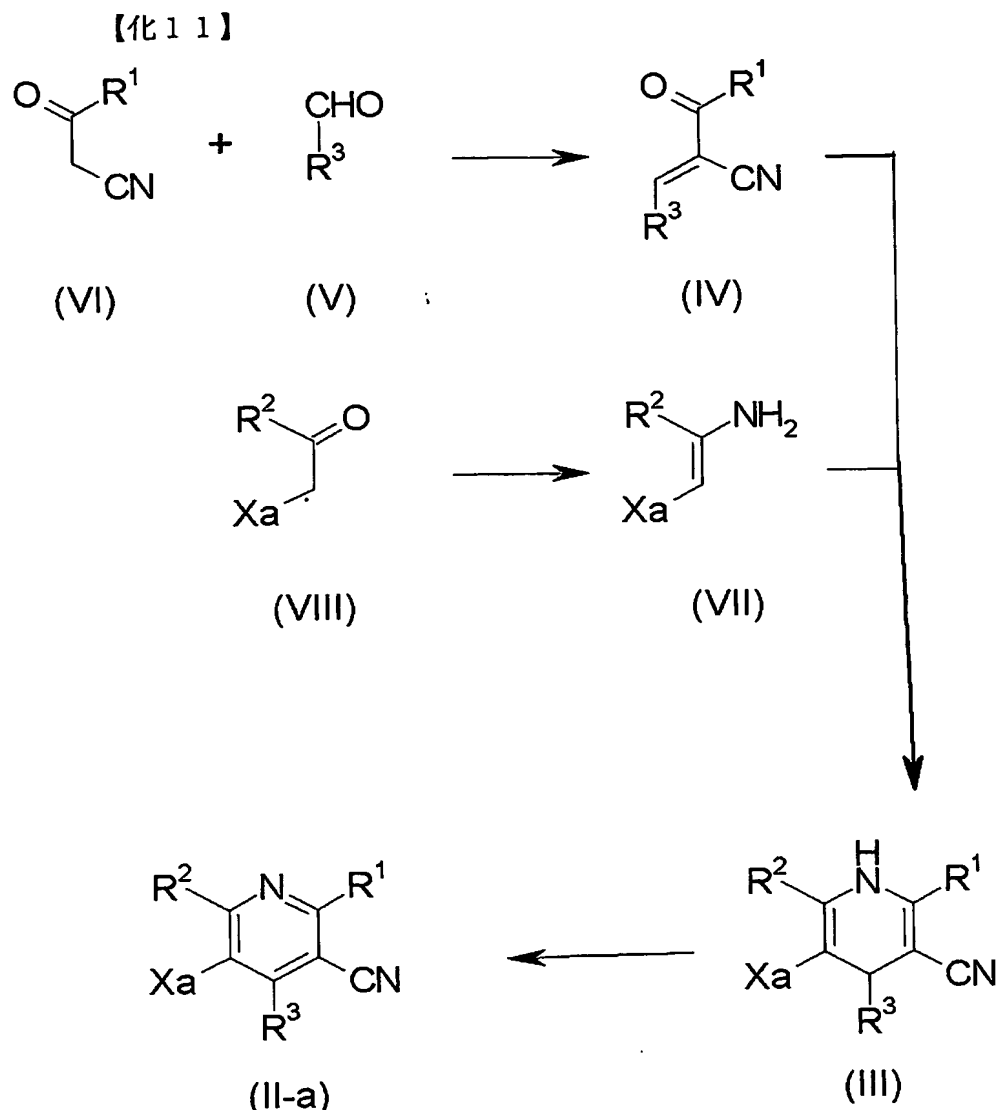
このようにして得られる化合物 (I-a) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0061】

上記A法において原料化合物として用いられる化合物 (I I) は、自体公知の方法に従って製造することができる。

例えば、式 (I I) 中、QおよびL aが結合手、Xがアシル基である化合物 (I I-a) は、下記B法により製造することができる。

[B法]



[式中の記号は前記と同意義を示す。]

【0062】

化合物 (II-a) は、自体公知の方法、例えば化合物 (III) と、希硝酸や硝酸二アンモニウムセリウムなどの酸化剤とを、1,4-ジオキサンやアセトンなどの反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で反応させることによって製造することができる。

該化合物 (III) は、自体公知の方法、例えば、丸善出版1973年刊「新実験化学講座第版 (日本化学会編)」第14巻有機化合物の合成と反応2057頁に記載の Hantzsch のピリジン合成法あるいはそれに準ずる方法により、例えば化合物 (IV) と化合物 (VII) とから製造することができる。

化合物 (IV) は、自体公知の方法、例えば、化合物 (VI) と化合物 (V) とを公知の Knoevenagel 法に付すことによって製造することができる。

化合物 (VII) は、自体公知の方法、例えば Synthesis, (1999年), 11巻, 1951-1960 頁; Journal of Chemical Society Perkin Transactions 1, (2002年), 1663-1671 頁などに記載の方法、またはそれに準ずる方法に従って、化合物 (VIII) から製造することができる。前記した化合物 (V)、化合物 (VI) および化合物 (VIII) は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

【0063】

式 (I) 中、 R^4 が C_{1-10} アルキル基でモノあるいはジ置換されたアミノ基である化合物 (I-b) は、式 (I) 中、 R^4 がアミノ基である化合物 (I-c) をアルキル化反応に付すことにより製造できる。

本反応は、常法にしたがい、(1) 必要により塩基の存在下、アルキル化剤を用いて反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で、あるいは(2) 必要により還元剤の存在下、カルボニル化合物を用いて反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

ここで、アルキル化剤としては、例えばC₁₋₁₀アルキルハライド、C₁₋₁₀アルキルスルホン酸エステルなどが挙げられる。

カルボニル化合物としては、例えばアルデヒド、ケトンなどが挙げられる。

アルキル化剤およびカルボニル化合物の使用量は、化合物(I-c)に対し、好ましくは約1~約5モル当量である。

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミンなどのアミン類；水素化ナトリウムなどの金属水素化合物；ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドなどが挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(I-c)に対し、好ましくは約1~約5モル当量である。

還元剤としては、例えば、水素化ジイソブチルアルミニウム等の金属水素化合物；シアノ水素化ホウ素ナトリウム等の金属水素錯化合物；などが挙げられる。

還元剤の使用量は、化合物(I-c)に対して、通常、0.1ないし20モル当量である。

また、前記カルボニル化合物を用いる反応は、還元剤を用いずに、パラジウム-炭素などの金属触媒および水素源の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行うこともできる。

金属触媒の使用量は、化合物(I-c)に対して、好ましくは0.01~100モル当量である。

水素源としては、例えば水素ガス、ギ酸、ギ酸アミン塩などが挙げられる。

アルキル化反応に用いられる「反応に悪影響をおよぼさない溶媒」としては、例えばトルエンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフランなどのエーテル類；クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

アルキル化反応において、反応温度は、好ましくは約-10~約100℃である。

アルキル化反応において、反応時間は、通常、約0.5~約20時間である。

このようにして得られる化合物(I-b)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0064】

本発明化合物を製造する際、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基またはカルボニル基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、C₁₋₆アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、ベンゾイル、C₇₋₁₃アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、C₇₋₁₃アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイル、N,N-ジメチルアミノメチレン、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、C₂₋₆アルケニル(例、1-アリルなど)などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

カルボキシ基の保護基としては、例えば、C₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、

プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、 C_{7-13} アラルキル (例、ベンジルなど)、フェニル、トリチル、シリル (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、 C_{2-6} アルケニル (例、1-アリルなど) などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど) またはニトロなどで置換されていてもよい。

【0065】

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、 C_{7-13} アラルキル (例、ベンジルなど)、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル、 C_{7-13} アラルキル-カルボニル (例、ベンジルカルボニルなど)、2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフラニル、シリル (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、 C_{2-6} アルケニル (例、1-アリルなど) などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、プロピルなど)、 C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど) またはニトロなどで置換されていてもよい。

カルボニル基の保護基としては、例えば、環状アセタール (例、1, 3-ジオキサランなど)、非環状アセタール (例、ジ- C_{1-6} アルキルアセタールなど) などが挙げられる。

また、これらの保護基の導入あるいは除去は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法などに準じて行えばよい。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド (例、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルプロミドなど) などを使用する方法、還元法などが用いられる。

また、本発明化合物の製造において、原料化合物が塩を形成し得る場合、該化合物を塩として用いてもよい。このような塩としては、例えば、化合物 (I) の塩として例示したものが用いられる。

【0066】

化合物 (I) が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも化合物 (I) として含有されるときともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物 (I) に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物 (I) に包含される。

光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物 (例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブルシンなど) との塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム (キラルカラム) にかけて分離する方

法。例えば、液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIO-OVM（トソー社製）あるいは、ダイセル社製 CHIRAL シリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液（例、リン酸緩衝液）、有機溶媒（例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど）を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えば、ガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeX CB（ジールサイエンス社製）などのキラルカラムを使用して分離する。

【0067】

3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段（例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等）などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物（I）が分子内にヒドロキシまたは1級もしくは2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸（例えば、MTPA〔 α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸〕、(-)-メントキシ酢酸等）などと縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物（I）がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

【0068】

化合物（I）は、結晶であってもよい。

化合物（I）の結晶（以下、本発明の結晶と略記することがある）は、化合物（I）に自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

ここで、結晶化法としては、例えば、溶液からの結晶化法、蒸気からの結晶化法、熔融体からの結晶化法などが挙げられる。

該「溶液からの結晶化法」としては、化合物の溶解度に関係する因子（溶媒組成、pH、温度、イオン強度、酸化還元状態等）または溶媒の量を変化させることによって、飽和していない状態から過飽和状態に移行させる方法が一般的であり、具体的には、例えば、濃縮法、除冷法、反応法（拡散法、電解法）、水熱育成法、融剤法などが挙げられる。用いられる溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム等）、飽和炭化水素類（例、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等）、エーテル類（例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル等）、ケトン類（例、アセトン等）、スルホキシド類（例、ジメチルスルホキシド等）、酸アミド類（例、N,N-ジメチルホルムアミド等）、エステル類（例、酢酸エチル等）、アルコール類（例、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等）、水などが用いられる。これらの溶媒は単独あるいは2種以上を適当な割合（例、1:1ないし1:100（容積比））で混合して用いられる。

該「蒸気からの結晶化法」としては、例えば、気化法（封管法、気流法）、気相反応法、化学輸送法などが挙げられる。

該「熔融体からの結晶化法」としては、例えば、ノルマルフリージング法（引上げ法、温度傾斜法、ブリッジマン法）、帯熔融法（ゾーンレベリング法、フロートゾーン法）、特殊成長法（VLS法、液相エピタキシー法）などが挙げられる。

結晶化法の好適な例としては、化合物（I）またはその塩を20~120℃の温度下に、適当な溶媒（例、メタノール、エタノールなどのアルコール類など）に溶解し、得られる溶液を溶解時の温度以下（例えば、0~50℃、好ましくは0~20℃）に冷却する方法などが挙げられる。

このようにして得られる本発明の結晶は、例えば、ろ過などによって単離することができる。

【0069】

本明細書中、融点は、例えば、微量融点測定器（ヤナコ、MP-500D型またはBuchhi、B-545型）またはDSC（示差走査熱量分析）装置（SEIKO、EXSTAR 6000）等を用いて測定される融点を意味する。

一般に、融点は、測定機器、測定条件などによって変動する場合がある。本明細書中の結晶は、通常の誤差範囲内であれば、本明細書に記載の融点と異なる値を示す結晶であってもよい。

本発明の結晶は、物理化学的性質（例、融点、溶解度、安定性など）および生物学的性質（例、体内動態（吸収性、分布、代謝、排泄）、薬効発現など）に優れ、医薬として極めて有用である。

【0070】

本発明は、以下の実施例、実験例および製剤例によって、さらに詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

なお、実施例中の略号は次の意味を有する。

s：シングレット、d：ダブレット、t：トリプレット、q：クワルテット、m：マルチプレット、brs：幅広いシングレット、J：カップリング定数

また、実施例中、室温とは1～30℃を意味し、%は特記しない限り重量%を示す。

【0071】

実施例1 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル

1) 水素化ナトリウム(60%油性, 8.0 g, 0.2 mol)のテトラヒドロフラン(80 mL)懸濁液を激しく攪拌しながら加熱還流した。得られる懸濁液に、イソ吉草酸メチル(11.6 g, 0.1 mol)、アセトニトリル(10.5 mL, 0.2 mol)、およびテトラヒドロフラン(25 mL)の混合物を30分間かけて滴下し、5時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、2-プロパノール(5 mL)を加えて室温で30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物を水(100 mL)に溶解して、n-ヘキサン次いでn-ヘキサン-ジエチルエーテル混合液で洗浄した。水層を濃塩酸で酸性にした後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去して5-メチル-3-オキソヘキサンニトリル(12.6 g, 収率100%)を淡黄色油状物として得た。得られた淡黄色油状物は、更なる精製をせず次工程で使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.05-2.30 (1H, m), 2.50 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.43 (2H, s).

2) 5-メチル-3-オキソヘキサンニトリル(5.0 g, 40 mmol)と、p-トルアルデヒド(4.8 g, 40 mmol)、ピペリジン(0.34 g, 4.0 mmol)、酢酸(0.48 g, 8.0 mmol)、およびトルエン(200 mL)からなる混合物をDean-Starkトラップを用いて12時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をメタノール(50 mL)に溶解し、3-アミノクロトン酸メチル(4.6 g, 40 mmol)を添加して6時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(7.45 g, 収率57%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.80-2.00 (1H, m), 2.10-2.35 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.58 (3H, s), 4.57 (1H, s), 5.68 (1H, brs), 7.00-7.20 (4H, m).

3) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(7.3 g, 22.5 mmol)を1,4-ジオキサン(20 mL)に溶解し、2規定硝酸(100 mL)を加えて70℃で1時間攪拌した。反応液を氷浴中攪拌し、酢酸エチル(100 mL)と2規定水酸化ナトリウム水溶液(100 mL)とを加えた。水層を分離し、酢酸エチルで抽出した。有機層と抽出液とを合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減

圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(5.94 g, 収率82%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.20-2.35 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.95 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.60 (3H, s), 7.20-7.30 (4H, m).

4) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(1.00 g, 3.10 mmol)と、ラネーニッケル(4 mL)、25%アンモニア水(6 mL)、テトラヒドロフラン(15 mL)およびメタノール(45 mL)からなる混合物を封管中、0.5 MPaの水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。反応液をろ過したろ液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルと10%炭酸カリウム水溶液とに分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(0.97 g, 収率95%)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (2H, brs), 2.15-2.30 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.80 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.50 (3H, s), 3.66 (2H, s), 7.11 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

融点56-57°C

【0072】

実施例2 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸二塩酸塩

1) 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(0.90 g, 2.76 mmol)のテトラヒドロフラン(25 mL)溶液に、二炭酸ジ-*t*-ブチル(0.76 mL, 3.31 mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(1.16 g, 収率98%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.10-2.30 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.78 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.50 (3H, s), 4.15 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.24 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).

2) 5-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(1.0 g, 2.34 mmol)のメタノール(30 mL)溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)を加えて、3日間加熱還流した。反応液を室温に戻し、0.5規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物を水-メタノールから結晶化させて、5-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(0.58 g, 収率60%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.39 (9H, s), 1.95-2.10 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.75 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.13 (2H, d, $J = 4.7$ Hz), 4.30 (1H, t, $J = 4.7$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).

3) 5-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(0.20 g, 0.48 mmol)の1,4-ジオキサン(4 mL)溶液に、4規定塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(4 mL, 16 mmol)を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた白色固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸二塩酸塩(0.18 g, 収率95%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.05-2.30 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.02 (2H, s), 3.83 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.45 (3H, brs).

実施例3 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチンア

ミド 二塩酸塩

1) 5-[[*tert*-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(0.11 g, 0.27 mmol)と、1-ヒドロキシ-1*H*-ベンゾトリアゾールアンモニウム塩(0.10 g, 0.65 mmol)、1-エチル-3(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.13 g, 0.65 mmol)、および*N,N*-ジメチルホルムアミド(10 mL)からなる混合物を室温で2.5日間攪拌した。反応液を酢酸エチル(100 mL)と0.1M ぐえん酸水溶液(50 mL)とに分液した。有機層と、水層から酢酸エチルで抽出した抽出液とを合わせ、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、[[5-(アミノカルボニル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]カルバミン酸*tert*-ブチル(0.090 g, 収率82%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.10-2.30 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.14 (2H, d, J = 4.7 Hz), 4.15-4.30 (1H, m), 5.22 (1H, brs), 5.41 (1H, brs), 7.11 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.23 (2H, d, J = 7.9 Hz).

2) [[5-(アミノカルボニル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]カルバミン酸*tert*-ブチル(0.065 g, 0.16 mmol)から、実施例2-3)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチンアミド 二塩酸塩(0.050 g, 収率82%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.05-2.30 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.02 (2H, s), 3.82 (2H, d, J = 4.9 Hz), 7.20-7.35 (4H, m), 7.54 (1H, brs), 7.84 (1H, brs), 8.32 (3H, brs).

【0073】

実施例4 N-[[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル]-β-アラニンアミド 二塩酸塩

1) 5-[[*tert*-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(0.12 g, 0.29 mmol)と、β-アラニンアミド塩酸塩(0.055 g, 0.44 mmol)、1-ヒドロキシ-1*H*-ベンゾトリアゾール(0.059 g, 0.44 mmol)、1-エチル-3(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.084 g, 0.44 mmol)、トリエチルアミン(0.061 mL, 0.44 mmol)、および*N,N*-ジメチルホルムアミド(5 mL)からなる混合物を室温で14時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン(1:1, 100 mL)と0.1M ぐえん酸水溶液(100 mL)とに分液した。有機層と、水層から酢酸エチルで抽出した抽出液とを合わせ、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[[5-[[*tert*-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル]-β-アラニンアミド(0.075 g, 収率54%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.97 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.38 (9H, s), 1.98 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.10-2.25 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.76 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.36 (2H, q, J = 6.0 Hz), 4.11 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.23 (1H, brs), 5.23 (1H, brs), 5.38 (1H, brs), 6.22 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.1 Hz).

2) N-[[5-[[*tert*-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル]-β-アラニンアミド(0.050 g, 0.10 mmol)から、実施例2-3)と同様の方法により、N-[[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル]-β-アラニンアミド 二塩酸塩(0.048 g, 99%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.98 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.10-2.25 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.96 (2H, brs), 3.09 (2H, q, J = 6.7 Hz), 3.82 (2H, d, J = 5.3 Hz), 6.82 (1H, brs), 7.21 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.27 (2H,

d, $J = 8.0$ Hz), 7.28 (1H, brs), 8.24 (3H, brs), 8.36 (1H, brs).

実施例 5 [5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセトニトリル

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(3.4 g, 7.9 mmol)のトルエン(80 mL)懸濁液を -78°C に冷却し、0.95M水素化ジイソブチルアルミニウムトルエン溶液(33 mL, 32 mmol)を15分間かけて滴下した。混合液を -78°C で1.5時間攪拌した後、 0°C に昇温して、更に30分間攪拌した。反応液にメタノール(1 mL)を添加し、硫酸ナトリウム10水和物(10.2 g, 32 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。不溶物をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチル(1.9 g, 収率60%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.32 (9H, s), 2.13-2.25 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.75 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.05 (2H, d, $J = 4.7$ Hz), 4.19 (1H, brs), 4.36 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.24-7.26 (2H, m).

2) [5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチル(0.50 g, 1.3 mmol)と、トリエチルアミン(0.35 mL, 2.5 mmol)、およびテトラヒドロフラン(10 mL)からなる混合物を 0°C に冷却し、メタンスルホンクロリド(0.22 g, 1.9 mmol)を滴下して加えた。反応液を飽和重曹水にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をジメチルスルホキシド(5 mL)に溶解し、シアン化カリウム(0.41 g, 6.3 mmol)を加えて、 60°C で30分間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、[5-(シアノメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチル(0.36 g, 収率72%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.38 (9H, s), 2.16-2.25 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.77 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.31 (2H, s), 4.07 (2H, d, $J = 4.7$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

3) [5-(シアノメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチル(0.11 g, 0.27 mmol)にトリフルオロ酢酸(5 mL)を加え、室温で15分間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあげ、酢酸エチル-テトラヒドロフランで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセトニトリル(0.084 g, 収率99%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.11-2.22 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.80 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.47 (2H, s), 3.74 (2H, brs), 7.17 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.42 (2H, d, $J = 7.8$ Hz).

【0074】

実施例 6 2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセトアミド二塩酸塩

1) [5-(シアノメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチル(0.90 g, 2.2 mmol)のエタノール(20 mL)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(5.5 mL, 11 mmol)を添加して、2時間加熱還流した。反応液に6規定塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去して、[5-(2-アミノ-2-オキシエチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチル(0.25 g, 収率27%)を無色固体として得た。

2) {[5-(2-アミノ-2-オキシエチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.25 g, 0.59 mmol)にトリフルオロ酢酸(5 mL)を加え、室温で20分間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあげ、酢酸エチル-テトラヒドロフランで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物に4規定塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(4 mL, 16 mmol)を添加し、減圧下溶媒を留去した。残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄して、2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセトアミド二塩酸塩(0.19 g, 収率81%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.09-1.13 (6H, m), 2.09-2.22 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.77-2.80 (3H, m), 3.00-3.09 (2H, m), 3.51-3.55 (2H, m), 4.08 (2H, brs), 7.15-7.22 (2H, m), 7.47 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

実施例 7 [5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸メチル二塩酸塩

1) {[5-(シアノメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.90 g, 2.2 mmol)のエタノール(20 mL)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(5.5 mL, 11 mmol)を添加して、1.5日間加熱還流した。反応液に6規定塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)に溶解し、よう化メチル(0.65 g, 4.4 mmol)と炭酸カリウム(0.61 g, 4.4 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸メチル(0.097 g, 収率10%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.38 (9H, s), 2.13-2.28 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.75 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.36 (2H, s), 3.61 (3H, s), 4.04-4.05 (2H, m), 4.27 (1H, brs), 6.98 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 7.8$ Hz).

2) [5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸メチル(0.097 g, 0.22 mmol)から、実施例 2-3)と同様の方法により、[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸メチル二塩酸塩(0.069 g, 収率76%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.09-1.13 (6H, m), 2.12-2.26 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.84 (3H, s), 3.12 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.29-3.31 (2H, m), 3.63 (3H, s), 4.08 (2H, s), 7.19 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 7.7$ Hz).

【0075】

実施例 8 (2E)-3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸エチル

1) {[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(1.95 g, 4.9 mmol)のテトラヒドロフラン(50 mL)溶液に、二酸化マンガン(4.9 g, 56 mmol)を加え、室温で19時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、[5-ホルミル-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(1.25 g, 収率65%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.21-2.35 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.82 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.15 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.38 (1H, brs), 7.10 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 9.71 (1H, s).

2) ホスホノ酢酸トリエチル(0.033 g, 1.5 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液に、0℃で水素化ナトリウム(60%油性, 0.060 g, 1.5 mmol)を添加し、20分間攪拌した。反応液に、[5-ホルミル-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メ

チル|カルバミン酸tert-ブチル(0.38 g, 0.98 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液を添加し、混合物を室温で45分間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水と、飽和塩化アンモニウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(2E)-3-[5-[[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸エチル(0.44 g, 収率96%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.23 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.39 (9H, s), 2.16-2.27 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.77 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.08-4.17 (4H, m), 4.21 (1H, brs), 5.76 (1H, d, J = 16.4 Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 16.4 Hz).

3) (2E)-3-[5-[[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸エチル(0.12 g, 0.25 mmol)と4規定塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(5 mL, 20 mmol)との混合物を、室温で10分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残留物を酢酸エチル-テトラヒドロフランと飽和重曹水とに分液した。有機層と、水層から酢酸エチル-テトラヒドロフランで抽出した抽出液とを合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(2E)-3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸エチル(0.059 g, 収率64%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.23 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.30 (2H, brs), 2.18-2.33 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.79 (2H, d, J = 7.1 Hz), 3.60 (2H, s), 4.13 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.76 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (1H, d, J = 16.4 Hz).

実施例9 (2E)-3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸 二塩酸塩

1) (2E)-3-[5-[[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸エチル(0.32 g, 0.69 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液(3.4 mL, 3.4 mmol)を添加し、60℃で12時間攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(2E)-3-[5-[[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸(0.28 g, 収率93%)を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.96 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.39 (9H, s), 2.10-2.20 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.79 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.00-4.20 (2H, m), 4.34 (1H, brs), 5.76 (1H, d, J = 16.4 Hz), 6.97 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.41 (1H, d, J = 16.4 Hz).

2) (2E)-3-[5-[[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸(0.093 g, 0.21 mmol)から、実施例2-3)と同様の方法により、(2E)-3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸 二塩酸塩(0.077 g, 収率90%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1.10 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.12-2.27 (1H, m), 2.46 (3H, brs), 2.84 (3H, s), 3.05 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.13 (2H, s), 5.98 (1H, d, J = 16.3 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.25 (1H, d, J = 16.3 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz).

【0076】

実施例10 (2E)-3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリルアミド 二塩酸塩

1) (2E)-3-[5-[[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸(0.19 g, 0.43 mmol)から、実施例3-

1) と同様の方法により、{[5-[(1E)-3-アミノ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.19 g, 収率99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.09-2.20 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.74 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.99 (2H, s), 4.34 (1H, brs), 6.00 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.22-7.28 (3H, m).

2) {[5-[(1E)-3-アミノ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.083 g, 0.19 mmol)から、実施例2-3)と同様の方法により、(2E)-3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリルアミド 二塩酸塩(0.078 g, 収率99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.11 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.13-2.22 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.10 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.15 (2H, s), 6.12 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).

実施例 11 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニルニコチン酸メチル

1) 5-メチル-3-オキソヘキサンニトリル(5.0 g, 40 mmol)と、ベンズアルデヒド(4.2 g, 40 mmol)、3-アミノクロトン酸メチル(4.6 g, 40 mmol)とから、実施例1-2)と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(10.7 g, 収率86%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.99 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.82-1.97 (1H, m), 2.18-2.34 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.57 (3H, s), 4.61 (1H, s), 5.69 (1H, brs), 7.18-7.32 (5H, m).

2) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(10.7 g, 34 mmol)から、実施例1-3)と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニルニコチン酸メチル(8.4 g, 収率80%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.21-2.35 (1H, m), 2.64 (3H, s), 2.96 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.57 (3H, s), 7.33-7.39 (2H, m), 7.44-7.50 (3H, m).

3) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニルニコチン酸メチル(8.4 g, 27 mmol)から、実施例1-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニルニコチン酸メチル(0.21 g, 収率2.5%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.17-2.33 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.81 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.46 (3H, s), 3.65 (2H, s), 7.20-7.25 (2H, m), 7.38-7.46 (3H, m).

【0077】

実施例 12 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸メチル

1) 3-オキソヘキサン酸メチル(7.2 g, 50 mmol)と、酢酸アンモニウム(19.3 g, 250 mmol)、酢酸(3.0 g, 50 mmol)、およびトルエン(500 mL)とからなる混合物をDean-Starkトラップを用いて11時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルと飽和食塩水とに分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して3-アミノヘキサ-2-エン酸メチルを無色油状物として得た。

5-メチル-3-オキソヘキサンニトリル(5.0 g, 40 mmol)と、p-トルアルデヒド(4.8 g, 40 mmol)、および前記した3-アミノヘキサ-2-エン酸メチルの無色油状物とから、実施例1-2)と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(11.8 g, 収率84%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93-1.05 (6H, m), 1.26 (3H, q, $J = 7.2$ Hz), 1.59-1.69 (2H, m), 1.83-1.96 (1H, m), 2.23-2.47 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.69-2.74 (2H, m), 3.57 (3H, s), 4.58 (1H, s), 5.65 (1H, brs), 7.09 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

2) 5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピル-1,4-ジヒドロピリジン-3-

-カルボン酸メチル(11.8 g, 33 mmol) から、実施例 1-3) と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸メチル(9.4 g, 収率80%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.01 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.73-1.85 (2H, m), 2.22-2.35 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.78 (2H, m), 2.96 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.58 (3H, s), 7.23-7.32 (4H, m).

3) 5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸メチル(0.88 g, 2.6 mmol)から、実施例 1-4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸メチル(0.78 g, 収率88%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94-0.99 (9H, m), 1.70-1.83 (2H, m), 2.18-2.31 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.69-2.74 (2H, m), 2.81 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.48 (3H, s), 3.65 (2H, s), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

実施例 13 [5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸 二塩酸塩

1) [5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸メチル(0.25 g, 0.56 mmol)のテトラヒドロフラン(15 mL)溶液に、エタノール(10 mL)と8規定水酸化ナトリウム水溶液(3.0 mL, 24 mmol)を加えて、3時間加熱還流した。反応液を6規定塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸(0.16 g, 収率65%)を白色粉末として得た。

2) [5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸(0.16 g, 0.36 mmol)から、実施例 2-3) と同様の方法により、[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸 二塩酸塩(0.15 g, 収率99%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.10 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.09-2.25 (1H, m), 2.48 (3H, s), 2.84 (3H, s), 3.10 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.60 (2H, s), 4.09 (2H, s), 7.20 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).

【0078】

実施例 14 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-(2-メトキシ-2-オキシエチル)-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル

1) 実施例 12-1) と同様の方法により、1,3-アセトンジカルボン酸ジメチル(7.0 g, 40 mmol)から3-アミノペンタ-2-エン二酸ジメチルを得た。

得られた3-アミノペンタ-2-エン二酸ジメチル、および5-メチル-3-オキソヘキサントリル(5.0 g, 40 mmol)、p-トルアルデヒド(4.8 g, 40 mmol)とから、5-シアノ-6-イソブチル-2-(2-メトキシ-2-オキシエチル)-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(11.5 g, 収率75%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.98 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.85-2.00 (1H, m), 2.20-2.40 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.85-4.10 (2H, m), 4.59 (1H, s), 7.01 (1H, brs), 7.10 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

2) 5-シアノ-6-イソブチル-2-(2-メトキシ-2-オキシエチル)-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(11.5 g, 30 mmol)から、実施例 1-3) と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-2-(2-メトキシ-2-オキシエチル)-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(3.2 g, 収率28%)を黄橙色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.20-2.35 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.97 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.54 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.04 (2H, s), 7.20-7.30 (4H, m).

3) 5-シアノ-6-イソブチル-2-(2-メトキシ-2-オキシエチル)-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(3.2 g, 8.4 mmol)から、実施例1-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-(2-メトキシ-2-オキシエチル)-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(2.5 g, 収率77%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.39 (2H, brs), 2.15-2.35 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.82 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.45 (3H, s), 3.67 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.94 (2H, s), 7.05-7.25 (4H, m).

実施例15 5-(アミノメチル)-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル

1) 5-メチル-3-オキシヘキサンニトリル(15.0 g, 120 mmol)と、2,6-ジフルオロベンズアルデヒド(17.0 g, 120 mmol)、および3-アミノクロトン酸メチル(13.8 g, 120 mmol)とから、実施例1-2)と同様の方法により、5-シアノ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(14.8 g, 収率36%)を黄色結晶で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95-1.05 (6H, m), 1.80-2.05 (1H, m), 2.10-2.45 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.56 (3H, s), 5.21 (1H, s), 5.87 (1H, brs), 6.75-6.90 (2H, m), 7.05-7.25 (1H, m).

2) 5-シアノ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(14.8 g, 43 mmol)から、実施例1-3)と同様の方法により、5-シアノ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル(11.7 g, 収率80%)を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.15-2.40 (1H, m), 2.72 (3H, s), 2.97 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.65 (3H, s), 6.95-7.10 (2H, m), 7.35-7.55 (1H, m).

3) 5-シアノ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル(11.7 g, 34 mmol)から、実施例1-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル(9.8 g, 収率83%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.51 (2H, brs), 2.15-2.35 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.83 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.56 (3H, s), 3.62 (2H, s), 6.95-7.05 (2H, m), 7.35-7.50 (1H, m).

融点48-49°C

【0079】

実施例16 5-(アミノメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル

1) 5-メチル-3-オキシヘキサンニトリル(15.0 g, 120 mmol)と、4-フルオロベンズアルデヒド(14.9 g, 120 mmol)、および3-アミノクロトン酸メチル(13.8 g, 120 mmol)とから、実施例1-2)と同様の方法により、5-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(27.4 g, 収率70%)を黄色油状物として得た。

2) 5-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(27 g, 82 mmol)から、実施例1-3)と同様の方法により、5-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル(24.0 g, 収率61%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.15-2.40 (1H, m), 2.64 (3H, s), 2.96 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.61 (3H, s), 7.10-7.40 (4H, m).

3) 5-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル(13.0 g, 40 mmol)から、実施例1-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル(11.2 g, 収率85%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.26 (2H, brs), 2.15-2.35 (1H, m),

2.54 (3H, s), 2.81 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.51 (3H, s), 3.65 (2H, s), 7.00-7.30 (4H, m).

融点55-57℃

実施例 17 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸 二塩酸塩

1) 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸メチル(0.78 g, 2.2 mmol)から、実施例 2-1)と同様の方法により、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸メチル(0.71 g, 収率71%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94-0.99 (9H, m), 1.39 (9H, s), 1.70-1.83 (2H, m), 2.16-2.27 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.70-2.75 (2H, m), 2.79 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.48 (3H, s), 4.14 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.24 (1H, brs), 7.06 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).

2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸メチル(0.71 g, 1.6 mmol)から、実施例 2-2)と同様の方法により、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸(0.59 g, 収率86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94-1.05 (9H, m), 1.39 (9H, s), 1.72-1.84 (2H, m), 2.12-2.22 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.81-2.92 (4H, m), 4.40-4.09 (2H, m), 7.20 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

3) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸(0.59 g, 1.3 mmol)から、実施例 2-3)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸 二塩酸塩(0.50 g, 収率90%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.04-1.13 (9H, m), 1.76-1.91 (2H, m), 2.13-2.25 (1H, m), 2.44 (3H, s), 3.01-3.18 (4H, m), 4.20 (2H, brs), 7.28-7.36 (2H, m), 7.43 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).

【0080】

実施例 18 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニルニコチン酸 二塩酸塩

1) 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニルニコチン酸メチル(8.5 g, 27 mmol)から、実施例 2-1)と同様の方法により、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニルニコチン酸メチル(9.4 g, 収率83%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.15-2.20 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.79 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.46 (3H, s), 4.14 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.24 (1H, brs), 7.14-7.21 (2H, m), 7.37-7.44 (3H, m).

2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニルニコチン酸メチル(1.0 g, 2.4 mmol)から、実施例 2-2)と同様の方法により、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニルニコチン酸(0.39 g, 収率40%)を白色固体として得た。

3) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニルニコチン酸(0.39 g, 0.98 mmol)から、実施例 2-3)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニルニコチン酸 二塩酸塩(0.25 g, 収率86%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.04-1.15 (6H, m), 2.12-2.28 (1H, m), 2.78-2.89 (3H, m), 3.01-3.14 (2H, m), 4.13-4.20 (2H, m), 7.38-7.47 (2H, m), 7.56-7.63 (3H, m).

実施例 19 5-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル

5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(0.50 g, 1.6 mmol)と、ギ酸(5 mL)、およびホルマリン(5 mL)からなる混合物を100℃で12時間

攪拌した。反応液を飽和重曹水にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(0.10 g, 収率19%)で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.97 (6H, s), 2.14-2.28 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.89 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.23 (2H, s), 3.48 (3H, s), 7.04 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

【0081】

実施例20 5-(アミノメチル)-2-メチル-6-(2-メチルプロピル)-[4,4'-ピピリジン]-3-カルボン酸メチル

1) 5-メチル-3-オキソヘキサンニトリル(15.0 g, 120 mmol)と、イソニコチンアルデヒド(12.8 g, 120 mmol)、および3-アミノクロトン酸メチル(13.8 g, 120 mmol)とから、実施例1-2)と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロ-4,4'-ピピリジン-3-カルボン酸メチル(26.4 g, 収率71%)を黄色油状物として得た。

2) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロ-4,4'-ピピリジン-3-カルボン酸メチル(20 g, 64 mmol)のアセトン(150 mL)溶液に、硝酸二アンモニウムセリウム(45 g, 82 mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、酢酸エチルと2規定水酸化ナトリウムとに分液した。有機層と、水層から酢酸エチルで抽出した抽出液とを合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4,4'-ピピリジン-3-カルボン酸メチル(10.2 g, 収率51%)を黄色油状物として得た。

3) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4,4'-ピピリジン-3-カルボン酸メチル(15.0 g, 48 mmol)から、実施例1-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-メチル-6-(2-メチルプロピル)-[4,4'-ピピリジン]-3-カルボン酸メチル(10.9 g, 収率72%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.33 (2H, brs), 2.15-2.40 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.82 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.49 (3H, s), 3.61 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 8.65-8.70 (2H, m).

融点63-65℃

【0082】

実施例21 5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸メチル

1) 3,3-ジメチルブタン酸メチル(86.0 g, 0.66 mol)から、実施例1-1)と同様の方法により、5,5-ジメチル-3-オキソヘキサンニトリル(92.0g, 収率99%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 (9H, s), 2.49 (2H, s), 3.43 (2H, s).

2) 5,5-ジメチル-3-オキソヘキサンニトリル(22.0 g, 158 mmol)、p-トルアルデヒド(19 g, 31.6 mmol)、ピペリジン(1.3 g, 15.8 mmol)、酢酸(1.9 g, 31.6 mmol)、およびトルエン(300 mL)からなる混合物をDean-Starkトラップを用いて12時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をメタノール(50 mL)に溶解し、3-アミノクロトン酸メチル(18.2 g, 158 mmol)を添加して6時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-シアノ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(23 g, 収率43%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (9H, s), 0.98 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.80-2.00 (1H, m), 2.14-2.41 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.58 (3H, s), 4.57 (1H, s), 5.56 (1H, brs), 7.06-7.16 (4H, m).

3) 5-シアノ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(20 g, 59.4 mmol)から、実施例1-3)と同様の方法により、5-シ

アノ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸メチル(12 g, 収率60%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06 (9H, s), 2.41 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.01 (2H, s), 3.61 (3H, s), 7.26 (4H, m).

融点139-140°C

4) 5-シアノ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸メチル(4 g, 11.9 mmol)から、実施例1-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸メチル(2.3 g, 収率56%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (9H, s), 1.44 (2H, brs), 2.39 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.88 (2H, s), 3.50 (3H, s), 3.72 (2H, s), 7.12 (2H, m), 7.21 (2H, m).

融点119-120°C

実施例22 5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸二塩酸塩

1) 5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸メチル(1.0 g, 2.9 mmol)のテトラヒドロフラン(25 mL)溶液に、二炭酸ジ-*t*-ブチル(0.65 g, 3.0 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(2 mL)およびメタノール(10 mL)を加えて、3日間加熱還流した。反応液を室温に戻し、1規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をジイソプロピルエーテルから結晶化させて、5-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸(0.5 g, 収率42%)を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (9H, s), 1.36 (9H, s), 2.38 (3H, s), 2.72 (3H, s), 2.88 (2H, s), 4.21 (2H, brs), 4.29 (1H, brs), 7.18 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

融点216-217°C

2) 5-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸(0.30 g, 0.7 mmol)に4規定塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(5 mL)を加えて、室温で17時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた白色固体をジエチルエーテルで洗浄し、5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸二塩酸塩(0.2 g, 収率71%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.02 (9H, s), 2.37 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.04 (2H, s), 3.86 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.24 (3H, brs).

【0083】

実施例23 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸*tert*-ブチル

1) アセト酢酸*tert*-ブチル(580 mL, 3.5 mol)、25%アンモニア水(1200 mL)およびメタノール(1000 mL)からなる混合物を室温で14時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルと水とに分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して3-アミノクロトン酸 *tert*-ブチル(550 g, 収率99%)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.87 (3H, s), 4.46 (1H, s).

2) 5-メチル-3-オキソヘキサンニトリル(4.0 g, 32 mmol)、4-クロロベンズアルデヒド(4.5 g, 32 mmol)、および3-アミノクロトン酸 *tert*-ブチル(5.0 g, 32 mmol)から、実施例1-2)と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸*tert*-ブチル(7.6 g, 収率62%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.99 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.29 (9H, s), 1.80-1.95 (1H, m), 2.10-2.30 (2H, m), 2.34 (3H, s), 4.54 (1H, s), 5.56 (1H, brs), 7.10-7.20 (2H, m), 7.25-7.30 (2H, m).

融点185-186℃

3) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル(7.6 g, 20 mmol)のアセトン(200 mL)溶液に、硝酸二アンモニウムセリウム(27 g, 49 mmol)の水溶液(40 mL)を室温で5分間かけて添加した。反応液を酢酸エチルと水とに分液した。有機層と、水層から酢酸エチルで抽出した抽出液とを合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸tert-ブチル(7.2 g, 収率95%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.27 (9H, s), 2.15-2.35 (1H, m), 2.65 (3H, s), 2.94 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.30-7.35 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m).

融点70-72℃

4) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸tert-ブチル(1.0 g, 2.6 mmol)、ラネーコバルト(4 mL)、25%アンモニア水(2 mL)、テトラヒドロフラン(20 mL)およびメタノール(40 mL)からなる混合物を封管中、0.5 MPaの水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した後、残留物を酢酸エチルと10%炭酸カリウム水溶液とに分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸tert-ブチル(0.98 g, 収率97%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.22 (9H, s), 1.42 (2H, brs), 2.15-2.30 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.79 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.61 (2H, s), 7.21 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

融点81-83℃

実施例24 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸塩酸塩

1) 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸tert-ブチル(0.60 g, 1.5 mmol)とトリフルオロ酢酸(4 mL)との混合物を50℃で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物を1,4-ジオキサン(4 mL)に溶解した。得られた溶液に4規定塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(4 mL, 16 mmol)を加えた後、減圧下濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄して、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸二塩酸塩(0.63 g, 収率99%)を無色油状物として得た。

2) 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸二塩酸塩(0.63 g, 1.5 mmol)をイソプロパノール(10 mL)に溶解し、プロピレンオキシド(0.27 g, 4.6 mmol)を添加して、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた油状物をイソプロパノール-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸塩酸塩(0.43 g, 76%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.15-2.30 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.78 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.75 (2H, s), 7.34 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.43 (1H, brs).

【0084】

実施例25 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル

1) メルドラム酸(14.41 g, 0.1 mol)とピリジン(16.2 mL, 0.2 mol)のジクロロメタン(100 mL)溶液に塩化イソブチリル(13.4 mL, 0.11 mol)を0℃で30分間かけて滴下し、0℃で2時間攪拌した。反応液を0.5規定塩酸に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物、tert-ブタノール(11.2 g, 150 mmol)およびトルエン(100 mL)からなる混合物を6時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、4-メチル-3-オキソペンタン酸tert-ブチルを粗

精製物(9.31 g)として得た。該粗精製物(9.31 g)、25%アンモニア水(100 mL)およびメタノール(100 mL)からなる混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルと水とに分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して3-アミノ-4-メチルペンタ-2-エン酸 tert-ブチルを粗精製物(9.26 g)として得た。

2) 5-メチル-3-オキソヘキサニトリル(5.0 g, 40 mmol)、p-トルアルデヒド(4.8 g, 40 mmol)、および前記1) で得られた3-アミノ-4-メチルペンタ-2-エン酸 tert-ブチルの粗精製物(9.26 g)から、実施例1-2)と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(12.11 g, 収率76%)を無色結晶として得た。

3) 5-シアノ-6-イソブチル-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(3.94 g, 10 mmol)から、実施例23-3)と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチル(2.88 g, 収率73%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.25 (9H, s), 1.32 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.26-2.35 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.94 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.14-3.23 (1H, m), 7.26-7.35 (4H, m).

4) 5-シアノ-6-イソブチル-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチル(2.74 g, 7 mmol)から、実施例23-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチル(2.15 g, 収率77%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.18 (9H, s), 1.30 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (2H, brs), 2.26-2.35 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.78 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.04-3.14 (1H, m), 3.60 (2H, s), 7.13 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

実施例26 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 二塩酸塩

5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチル(0.40 g, 1 mmol)から実施例24-1)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 二塩酸塩(0.37 g, 収率90%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.03 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.23-2.37 (4H, m), 2.85 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.04-3.13 (1H, m), 3.77 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.21 (3H, brs).

実施例27 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル

1) 5,5-ジメチル-3-オキソヘキサニトリル(2.6 g, 18.0 mmol)、4-クロロベンズアルデヒド(2.3 g, 16.0 mmol)および3-アミノクロトン酸 tert-ブチル(2.5 g, 16.0 mmol)から、実施例1-2)と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-メチル-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(2.5 g, 収率38%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (9H, s), 1.29 (9H, s), 2.17 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 2.34 (3H, s), 2.35 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 4.55 (1H, s), 5.46 (1H, brs), 7.10-7.35 (4H, m).

融点208-210°C

2) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-メチル-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(2.4 g, 5.9 mmol)から、実施例23-3)と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-メチル-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル(2.1 g, 収率90%)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06 (9H, s), 1.28 (9H, s), 2.65 (3H, s), 3.00 (2H, s), 7.30-7.35 (2H, m), 7.45-7.50 (2H, m).

融点94-95℃

3) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-メチル-6-ネオペンチルニコチン酸tert-ブチル(1.0 g, 2.5 mmol)から、実施例23-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-ネオペンチルニコチン酸tert-ブチル(0.93 g, 収率92%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (9H, s), 1.22 (9H, s), 1.43 (2H, brs), 2.55 (3H, s), 2.86 (2H, s), 3.66 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m).

融点116-118℃

【0085】

実施例28 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-ネオペンチルニコチン酸tert-ブチル

5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-ネオペンチルニコチン酸tert-ブチル(0.95 g, 2.4 mmol)から、実施例24-1)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-ネオペンチルニコチン酸tert-ブチル(1.0 g, 収率98%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.02 (9H, s), 2.56 (3H, s), 2.94 (2H, s), 3.84 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.35-7.40 (2H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 8.20 (3H, brs).

融点246-248℃

実施例29 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2,6-ジネオペンチルニコチン酸tert-ブチル

1) ピペリジン(0.94 g, 11 mmol)と酢酸(0.66 g, 11 mmol)のイソプロパノール溶液(30 ml)に、5,5-ジメチル-3-オキソヘキサニトリル(17.0 g, 110 mmol)とp-クロロベンズアルデヒド(15.5 g, 110 mmol)のイソプロパノール溶液(300 ml)を室温で30分間かけて滴下し、3日間攪拌した。減圧下溶媒留去し、残留物を酢酸エチルと飽和食塩水とに分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して、3-(4-クロロフェニル)-2-(3,3-ジメチルブタノイル)アクリロニトリルを粗精製物(35.2 g)として得た。

2) メルドラム酸(8.65 g, 60 mmol)とtert-ブチルアセチルクロリド(9.2 ml, 66 mmol)とから、実施例25-1)と同様の方法で、3-アミノ-5,5-ジメチルヘキサ-2-エン酸tert-ブチルを粗精製物(13 g)として得た。

3) 前記1)で得られた粗精製物(11.7 g)と、前記2)で得られた粗精製物(13.0 g)とから、実施例1-2)と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2,6-ジネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル(2.03 g, 収率15%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (9H, s), 1.03 (9H, s), 1.29 (9H, s), 2.24 (4H, s), 4.58 (1H, brs), 5.37 (1H, brs), 7.20-7.32 (4H, m).

4) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2,6-ジネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル(2.03 g, 4.44 mmol)から、実施例23-3)と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2,6-ジネオペンチルニコチン酸tert-ブチル(0.75 g, 収率38%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04 (9H, s), 1.07 (9H, s), 1.24 (9H, s), 2.84 (2H, s), 3.00 (2H, s), 7.31 (2H, d, $J = 8.67$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8.67$ Hz).

5) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2,6-ジネオペンチルニコチン酸tert-ブチル(0.75 g, 1.65 mmol)から、実施例23-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2,6-ジネオペンチルニコチン酸tert-ブチル(0.35 g, 収率46%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (9H, s), 1.04 (9H, s), 1.18 (9H, s), 2.74 (2H, s), 2.86 (2H, s), 3.64 (2H, s), 7.21 (2H, d, $J = 8.48$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.48$ Hz).

実施例30 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2,6-ジネオペンチルニコチン酸二塩酸塩

5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2,6-ジネオペンチルニコチン酸tert-ブチル (0.30 g, 0.653 mmol) から、実施例 24-1) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2,6-ジネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩 (0.21 g, 収率69%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (9H, s), 1.03 (9H, s), 2.77 (2H, s), 2.91 (2H, s), 3.83 (2H, d, $J = 5.65$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.48$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.29$ Hz), 8.12 (2H, brs).

【0086】

実験例 1

ラット血漿中のジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害活性の測定

反応はレイモンド (Raymond) らの方法 (ダイアビエティーズ (Diabetes), 47 巻、1253-1258 頁、1998 年) に準じて 96 穴平底プレートを用いて 30℃ で実施した。水 69 μl 、1M トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.5) 10 μl 、1 mM Gly-Phe-NA 水溶液 100 μl に、試験化合物の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 1 μl を添加し、混合溶液を調製した。次いで SD ラット血液より常法で調製した血漿 20 μl を上記混合溶液に加え、30℃ で酵素反応を開始した。0 時間および 1 時間後の吸光度をマイクロプレートリーダーを用いて波長 405 nm で測定しその増加 (ΔODs) を求めた。同時に、試験化合物を含まない反応液における吸光度の増加 (ΔODc)、試験化合物および酵素を含まない反応液における吸光度の増加 (ΔODb) を求め、ジペプチジルペプチダーゼ I V 酵素活性の阻害率を計算式:

$$\{1 - [(\Delta\text{ODs} - \Delta\text{ODb}) / (\Delta\text{ODc} - \Delta\text{ODb})]\} \times 100$$

により求めた。

試験化合物群のジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害活性は、 IC_{50} 値 (nM) で表し、[表 1] に示した。

[表 1]

試験化合物 (実施例番号)	IC_{50} 値 (nM)
1	520

このように、本発明化合物は、優れたジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害活性を有するため、糖尿病の予防・治療剤などとして有用である。

【0087】

製剤例 1 (カプセルの製造)

1) 実施例 1 の化合物	30 mg
2) 微粉末セルロース	10 mg
3) 乳糖	19 mg
4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
計	60 mg

1)、2)、3) および 4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

製剤例 2 (錠剤の製造)

1) 実施例 1 の化合物	30 g
2) 乳糖	50 g
3) トウモロコシデンプン	15 g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44 g
5) ステアリン酸マグネシウム	1 g

1000 錠 計 140 g

1)、2)、3) の全量および 30g の 4) を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に 14g の 4) および 1g の 5) を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1 錠あたり実施例 1 の化合物 30mg を含有する錠剤 1000 錠を得る。

【産業上の利用可能性】

【0088】

本発明化合物は、優れたペプチダーゼ阻害作用を有し、糖尿病の予防・治療剤などとして有用である。

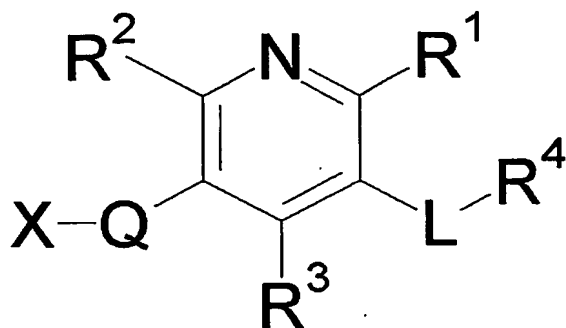
【書類名】要約書

【要約】

【課題】ペプチダーゼ阻害作用を有し、糖尿病の予防・治療剤などとして有用であり、かつ薬効、作用時間、特異性、低毒性等の点で優れた性質を有する化合物の提供。

【解決手段】式

【化1】



[式中、R¹およびR²は同一または異なって、置換されていてもよい炭化水素基を、

R³は置換されていてもよい芳香族基を、

R⁴は置換されていてもよいアミノ基を、

Lは2価の鎖状炭化水素基を、

Qは結合手または2価の鎖状炭化水素基を、

Xはシアノ基、ニトロ基、アシル基、置換されたヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基または置換されていてもよい環状基を示す。

ただし、Xがエトキシカルボニル基であるとき、Qは2価の鎖状炭化水素基を示す]で表される化合物またはその塩。

【選択図】なし



特願 2 0 0 4 - 0 3 0 4 9 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 2 9 3 4]

1. 変更年月日

1 9 9 2 年 1 月 2 2 日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号

氏 名

武田薬品工業株式会社